

ANNEE 1974

N° **25**

Bernard TOURARD

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LIPOATROPHIES
DIFFUSES DE L'ENFANT PAR TUMEUR DIENCEPHALIQUE**

SYNDROME DE RUSSEL

(A PROPOS D'UN CAS)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 29 Mai 1974

Président du Jury : Mr le Professeur QUICHAUD
Juges : Mr le Professeur PIUSSAN
: Mr le Docteur PENNEQUIN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551525_0006

Bernard TOURARD

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LIPOATROPHIES
DIFFUSES DE L'ENFANT PAR TUMEUR DIENCEPHALIQUE**

SYNDROME DE RUSSEL

(A PROPOS D'UN CAS)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le 29 Mai 1974

Président du Jury : Mr le Professeur QUICHAUD
Juges : Mr le Professeur PIUSSAN
: Mr le Docteur PENNEQUIN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

dont la vie toute de labeur
et de probité , restera pour moi
le meilleur exemple

A MA FEMME

dont le courage et l'affection sont
pour moi le meilleur soutien .

A MON FILS FREDERIC

A MA MERE

en témoignage de ma profonde affection .

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.QUICHAUD
Professeur titulaire de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux , Chef de Service
Chevalier des Palmes Académiques

Vous nous avez fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse , après
nous avoir accueilli dans votre service .

Nous vous devons une grande part de
notre formation de médecin .

Nous vous prions de trouver ici l'expression
de notre profond attachement et de notre vive
reconnaissance .

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Ch. PIUSSAN

Maître de Conférences Agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Croix de la Valeur Militaire

Vous nous avez permis de mener à bien
ce travail .

Nous vous sommes reconnaissant de l'honneur
que vous nous faites en siégeant parmi nos juges .

Nous vous prions de bien vouloir être
assuré de notre profond respect .

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur J. PENNEQUIN

Médecin Chef du service de Pédiatrie
et du Centre de Prématurés de
l'hôpital de SAINT-QUENTIN

Vous nous avez fait l'honneur de nous
accueillir comme interne dans votre service .

Vous nous avez fait découvrir et aimer la
Pédiatrie .

Nous avons bénéficié de votre enseignement
au lit du malade ; vous nous avez honoré
de votre confiance .

Veillez trouver ici le témoignage de notre
profond attachement .

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. GIRARD

Professeur de Physiologie

à titre personnel au C. H. U. St ANTOINE

Médecin Biologiste des Hôpitaux

Vous avez fait preuve à notre égard d'une
grande sympathie .

Vous avez , malgré un emploi du temps chargé ,
accepté de nous consacrer de nombreuses heures .

Ce travail est le fruit de vos précieux conseils ;
Puisse-t-il ne pas trop vous décevoir !

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici
notre respectueuse gratitude .

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. POLONOVSKI

Vous nous avez accueilli avec une grande
bienveillance .

Vous nous avez fourni de précieux
documents pour l'élaboration de ce travail .

Permettez nous de vous exprimer ici
notre très profond respect .

A MADAME LE DOCTEUR M. GOURMELEN

Médecin Attaché Assistant des Hôpitaux

Nous sommes heureux de pouvoir vous
remercier de l'aide judicieuse que vous nous
avez apportée aux différents stades de la
réalisation de ce travail .

Permettez nous de vous exprimer ici
toute notre reconnaissance .

INTRODUCTION

La cachexie par tumeur de l'hypothalamus antérieur est une entité qui se définit par trois éléments : un cadre clinique original , des conditions de diagnostic difficile , une particularité anatomique .

- LE CADRE CLINIQUE :

Individualisé en 1951 par RUSSEL , il tire son originalité de l'extrême maigreur que l'on constate chez de très jeunes enfants après une phase de croissance normale . Cette cachexie est progressive en dépit d'une alimentation correcte , et d'un appétit conservé le plus souvent , même parfois augmenté . De plus , elle s'accompagne d'un comportement insolite fait de jovialité , voire d'hyperactivité motrice , contrastant avec le mauvais état général .

- LES CONDITIONS PARTICULIERES DU DIAGNOSTIC :

Elles sont liées au fait que la tumeur de l'hypothalamus antérieur est remarquable par sa discrétion clinique ; ainsi seule la neuro-radiologie peut prétendre au diagnostic ; tout le problème est de pratiquer une encéphalographie gazeuse chez un enfant fragile , suspect d'être porteur d'une tumeur hypothalamique de par le tableau clinique caractéristique parfois associé à certaines anomalies qui peuvent orienter vers une tumeur cérébrale : nystagmus , altérations du fond d'oeil , hyperalbuminorachie . Mais ces signes peuvent manquer ou être d'apparition tardive .

- LA TUMEUR EN CAUSE :

Elle sera mise en évidence par trois sortes de données :

a) La neuroradiologie va révéler une formation expansive située au niveau de la partie antérieure du plancher du troisième ventricule .

b) La neurochirurgie objective dans la plupart des cas une volumineuse tumeur diencéphalique , le plus souvent inextirpable , avec atteinte des voies optiques une fois sur trois .

c) les vérifications anatomiques décrivent d'énormes tumeurs de la base du crâne , infiltrant la partie antérieure du plancher du troisième ventricule , extensives et très évoluées , dont le point de départ est mal précisé . Le type histologique de ces tumeurs est variable mais dans la majorité des cas il s'agit d'une tumeur bénigne du type astrocytaire . Parmi les autres types tumoraux rencontrés , citons des oligodendrogliomes , des spongioblastomes , des épendymomes , des neurogliomes .

En définitive la lipoatrophie cachectisante du nourrisson ou du très jeune enfant dont l'origine est une tumeur longtemps silencieuse située au niveau de l'hypothalamus antérieur , est une entité qu'il faut distinguer des autres tumeurs cérébrales à forme cachectisante de l'enfant telles que les tumeurs du tronc cérébral , certains médulloblastomes cérébelleux et quelques crâniopharyngiomes .

Le cadre séméiologique particulier du " syndrome de Russel " représenté par l'association cachexie-état d'euphorie-hyperactivité motrice peut manquer dans quelques rares cas , mais la lésion sous-jacente demeure identique .

PLAN DE NOTRE TRAVAIL

HISTORIQUE	4
OBSERVATION	8
CADRE et LIMITES du SYNDROME DE RUSSEL	30
COMMENTAIRES	41
Rappel Physiologique	42
De la Tumeur à la Lipoatrophie	49
Action Directe	49
Action Indirecte	50
Problèmes Métaboliques et Energétiques	50
Problèmes Endocriniens	53
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	64

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE

LE SYNDROME DE RUSSEL

HISTORIQUE

Le syndrome de " cachexie diencéphalique " lié à l'existence d'une tumeur hypothalamique , a été primitivement isolé par A. Russel en 1951 (76) ; ce dernier dans une brève communication ébauchait alors les caractères principaux de l'affection d'après les données recueillies chez cinq malades ; dans ces cinq observations il notait une cachexie progressive avec accélération de la croissance initiale et hyperactivité motrice avec euphorie (4 cas) ; l'hypotension , la pâleur et l'hypothermie sont notées dans les cinq cas . En 1957 puis en 1965 ce même auteur mentionnera cinq cas supplémentaires (77-78).

Déjà en 1932 , Goebel (36) publiait l'observation d'un nourrisson qui avait présenté depuis sa naissance une cachexie avec vomissements intermittents et nystagmus ; l'autopsie mettait en évidence un gliome du plancher du troisième ventricule . De même en 1939 J. Lhermitte et Coll. (53) communiquaient à la Société Française de Neurologie un syndrome de cachexie progressive chez un enfant de cinq ans ; il s'agissait d'un spongioblastome infiltrant tout le plancher ventriculaire .

Après Russel , les observations se sont multipliées et l'autonomie du " syndrome de RUSSEL " , dans le cadre des cachexies du premier âge est une entité désormais connue de tous .

- En 1954 , HAWES et Coll. (40) publient une observation d'un épendymome hypothalamique .

- En 1957 , DODS en Australie (24) rapporte quatre cas confirmés anatomiquement , puis un cas supplémentaire vérifié par encéphalographie gazeuse (25) .

- De 1958 à 1960 , quatre nouveaux cas sont rapportés par H.KAGAN (47) RYAN (79) et BRAUN (10) .
- C'est en 1961 que la première observation française de cachexie progressive du nourrisson par tumeur diencéphalique est publiée par J.MARIE et Coll. (55) ; il est noté pour la première fois des troubles du métabolisme lipidique avec des taux sériques élevés d'acides gras non estérifiés .
- En 1962 , CALDERA et ROSSIER (12) relatent une longue évolution d'une tumeur hypothalamique chez un enfant examiné trois ans après le début de l'amaigrissement .
- En 1963 , POZNANSKI et MANSON (72) soulignent l'importance de la radiographie pour reconnaître la fonte du pannicule adipeux sous cutané ; AAS à Oslo (1) rapporte également un cas non opéré . WHITE et ROSS (99) publient quatre nouveaux cas d'astrocytomes hypothalamiques .
- En 1964 , puis en 1966 , SERINGE et Coll. (84-87) publient deux observations , la première comporte une avance de l'âge osseux , la seconde relève des anomalies glucido-lipidiques .
- Pour la première fois en 1964 SMITH et Coll. (90) notent un taux très élevé de l'hormone de croissance (STH) dans le sérum de leur malade .
- De 1964 à 1966 , dix nouveaux cas sont publiés dans la littérature française et anglo-saxonne (17-22-32-54-62-69-91) .
- En 1967 , ORSINI et Coll. (63) étudient le métabolisme glucido-lipidique chez un enfant âgé de trois ans , cachectique , atteint d'une tumeur diencéphalique ; ils ébauchent une physiopathologie de la lipoatrophie et une discussion nosologique .
- En 1968 , COLOMBO R. (20) publie une thèse à propos d'un nouveau cas de syndrome de RUSSEL chez qui un facteur de mobilisation des graisses est mis en évidence dans les urines .

- En 1970 , SCHIMPF et Coll. (81) , à propos d'un nouveau cas , étudient les modifications du taux de l'hormone de croissance qu'ils avaient déjà observées dans trois cas analogues .

- En 1971 , JEAN et Coll. (44-45) publient deux nouvelles observations et à cette occasion étudient les données biologiques recueillies dans la littérature et les perspectives qu'elles offrent à l'interprétation du syndrome .

En résumé , depuis la description princeps de A.RUSSEL en 1951 , une soixantaine de cas retrouvés dans la littérature ont été explorés plus ou moins complètement ; l'intérêt iconographique suscité par cette affection s'est concentré sur l'approche des mécanismes à l'origine des principaux signes cliniques et en particulier de la cachexie .

Encore peu d'observations ont pu bénéficier d'une exploration biologique approfondie , mais la découverte d'une élévation du taux de l'hormone de croissance plasmatique dans plusieurs cas de " syndrome de RUSSEL " pose le problème de la relation entre la STH et la cachexie .

DEUXIEME PARTIE

NOTRE OBSERVATION

Observation

1) Histoire de la maladie :

L'enfant F . . François est né le 5 novembre 1969 . Il est hospitalisé le 29 décembre 1971 , à l'âge de 26 mois , au Centre Hospitalier de Saint Quentin , dans le service du Docteur Pennequin pour un épisode de diarrhée et de vomissements ainsi qu'un état de dénutrition important ; il pesait à son entrée 7850 g pour une taille de 79,5 cms .

François est né au terme d'une neuvième grossesse qui s'est déroulée normalement ; l'accouchement s'est bien passé , le premier cri a été immédiat , il n'y a pas eu de cyanose ; au quatrième jour l'enfant pesait 3020 g .

Dans les antécédents néonataux , on note peu de faits particuliers , si ce n'est un problème d'épisodes de diarrhée (3 à 4 selles liquides par jour une fois par semaine environ) et des vomissements quand on " forçait " l'enfant à s'alimenter ; il n'a pas été noté d'épisodes infectieux particuliers . C'est vers 19 mois que les parents constatent l'état de maigreur de l'enfant qui pèse alors 8340 g ; il n'avait jamais été pesé auparavant .

Sur le plan psychomoteur , les parents signalent que François a souri intelligemment vers 4 à 5 mois , à 6 mois il choisissait les objets avec les mains , à 7 mois il tenait assis avec appui et à 12 mois il s'asseyait seul et riait aux éclats ; la position debout avec appui a été acquise à 14 mois ; le milieu familial est frustré : le père a 61 ans , la mère 43 ans ; l'arbre généalogique des parents ne met pas en évidence de consanguinité .

II) Examen clinique :

A son entrée , l'état de maigreur est impressionnant avec un poids à 7,850 kgs (-3,7 DS) pour une taille de 79,5 cms (-2,6 DS) et un périmètre crânien de 47 cms (-1,8 DS) .

Il existe un retard psychomoteur puisqu'il ne marche qu'avec appui , ne prononce que Papa Maman , mange avec les mains ; cependant , il recherche facilement le contact , rit aux éclats , semble affectueux .

L'examen clinique n'objective pas d'anomalies majeures , en dehors d'une fonte importante du tissu adipeux , rendant la peau trop lâche ; en particulier il n'y a pas de nystagmus et l'examen neurologique est normal .

Sur le plan morphologique , François a un visage triangulaire avec hypertélorisme et un strabisme de l'oeil gauche ; les oreilles sont décollées et grandes , bien ourlées , implantées bas ; la chevelure est abondante , sans hirsutisme .

L'âge osseux est évalué à 12 mois $\pm$ 4,6 pour un âge réel de 26 mois et un âge statural de 17 mois .

Dans l'hypothèse d'une cachexie diencephalique , nous décidons d'entreprendre une série d'explorations neurologiques .

III) Explorations neurologiques :

- La radiographie standard du crâne est normale , ainsi que les radiographies de la selle turcique .

- L'électroencéphalogramme est dépourvu d'anomalies significatives .

- Le fond d'oeil montre une décoloration franche des papilles dont les bords sont nets ; il n'existe pas d'altérations vasculaires ni chorioretiniennes .

- L'encéphalographie gazeuse pratiquée le 28 mars 1972 au Centre Hospitalier Universitaire d'AMIENS confirme les craintes initiales en objectivant " une importante asymétrie des corps ventriculaires dans la région médiane avec image de processus tumoral , venant amputer le corps ventriculaire droit sur le cliché de face . Il existe une petite asymétrie crânienne avec dilatation de la fosse temporale " .

- Pour préciser la localisation tumorale , on réalise après trépanation frontale , une ventriculographie par voie haute au Dimer X . Celle-ci confirme la néoformation de la région opto-chiasmatique à développement intra-ventriculaire .

- L'intervention neurochirurgicale est pratiquée le 3 mai 1972 à l'âge de 2 ans et 6 mois (service du Pr. GALIBERT) " sous la bandelette optique étalée , on découvre une masse tumorale reposant sur le diaphragme sellaire ; cette masse se continue directement avec le tissu de la bandelette optique ; on est donc contraint de se contenter d'une biopsie ... à la curette on enlève plusieurs fragments d'un tissu néoformé très mou , avasculaire ; on profite de l'anesthésie générale pour effectuer une nouvelle biopsie cutanée au niveau de la paroi abdominale " .

- L'aspect macroscopique de la tumeur évoque soit un gliome de la bandelette optique , soit un gliome du plancher du troisième ventricule .

- L'analyse histologique conclue à un astrocytome fibrillaire du grade 1 . L'étude de la biopsie cutanée pratiquée lors de l'intervention confirme le diagnostic ; en effet " la biopsie ne montre pas de pannicule adipeux " .

IV) Evolution :

Après l'intervention , on entreprend un traitement cyclocobaltothérapique centré de façon extrêmement précise sur la région diencéphalique moyenne et antérieure . Le traitement a totalisé du 16/6/72 au 7/9/72 , 7000 rads (avec une période d'interruption du 21/7 au 8/8/72 , pour des troubles digestifs) . Il faut néanmoins

noter que la tumeur elle même n'a pas reçu la totalité de cette dose car l'âge de l'enfant était déjà trop avancé pour réussir à lui immobiliser la tête de façon absolue .

- Durant toute la période du traitement cobaltothérapique et jusqu'au mois de décembre 1972 , l'enfant reste hospitalisé dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier d'AMIENS ; malgré un appétit conservé François ne grossit pas , puisque 6 mois après l'intervention , le poids est de 7300 g ; son comportement reste très particulier : il est hyperactif , sociable et euphorique , mange très souvent en dehors des repas .

Pr - Au mois de décembre 1972 , à l'âge de 37 mois , François est adressé dans le service du Professeur POLONOVSKI à l'hôpital TROUSSEAU en vue d'explorations endocriniennes , métaboliques et énergétiques .

V) Explorations endocriniennes :

A - Exploration de l'étage hypothalamo-hypophyso-surrénalien :

1) Dosage des 17 - céstéroïdes et des 17 - hydroxy-corticoïdes :

Ce dosage a été pratiqué avant l'intervention , à l'âge de 27 mois . Les taux de base sont normaux ; l'étude dynamique par la métopirone donne une réponse positive mais faible du point de vue métabolique (cf tableau n° 1) .

2) Dosage du cortisol plasmatique :

Pratiqué après l'intervention , à l'âge de 37 mois , le cortisol est dosé avant métopirone , et son précurseur après métopirone . Les résultats sont normaux (cf tableau n° 2) .

3) Dosage des catécholamines :

Pratiqué à l'âge de 36 mois , les taux sont retrouvés normaux . (cf tableau n° 3) .

B - Exploration thyroïdienne :

L'hormone thyroïdienne , l'iode sérique total , et l'iode hormonal sont normaux . (cf tableau n° 4)

Dans des conditions techniques d'enregistrement excellentes le métabolisme de base de notre malade a été évalué à 51 Kcal/H/m^2

soit - 6 % selon LEWIS

- 0 % selon FLEISCH

-15 % selon ROBERTSON

L'interprétation de ce résultat appelle une remarque ; en effet , la surface corporelle réelle est certainement sous estimée du fait de la maigreur extrême ; elle avoisine dans le cas de notre malade $0,50 \text{ m}^2$; la seule conclusion ferme est que le métabolisme de base n'est pas augmenté . Le quotient respiratoire mesuré lorsque l'enfant est bien au calme , au repos et à jeûn a été évalué à 0,89 .

C - Dosage de l'hormone de croissance et de la somatomédine :

a) Etude statique :

Avant l'intervention , le taux de base de l'hormone de croissance se situe à une valeur modérément élevée : $8,6 \text{ ng/ml}$ (taux de base chez 75 sujets normaux : $2,2 \text{ ng/ml}$ - intervalle de confiance à 95 % : $0,5$ à $9,4 \text{ ng/ml}$) .

Après l'intervention , les taux sont toujours restés nettement au dessus de la normale (cf tableaux n° 6 et 7) .

b) Etude dynamique :

Avant l'intervention , au cours d'une charge en glucose , on n'observe pas d'abaissement du taux de l'hormone de croissance habituellement rencontré à la première heure . L'élévation tardive reste modérée (cf tableau n° 5) .

Après l'intervention , au cours d'une nouvelle charge en glucose , il existe une ascension franche et précoce du taux d'hormone de croissance (hGH) à un temps où il est habituel d'observer une chute de ce taux ; l'ensemble des valeurs se situe dans une zone

élevée ; un tel profil est semblable à ce qu'on peut observer au cours des processus tumoraux sécrétant de l'hGH . (cf tableau n°6)

Lors de l'épreuve à l'arginine , on note une ascension franche de l'hGH sous l'effet de l'arginine ; le taux de départ de la STH ne s'abaisse pas au cours de l'heure qui précède la mise en route de la perfusion (cf tableau n°6) .

Lors de l'épreuve à l'hGH , après une injection de 3 mg en intramusculaire d'hormone de croissance , nous avons dosé simultanément : la glycémie , les acides gras libres plasmatiques , l'hGH et la somatomédine . (cf tableau n°7)

- la glycémie reste stable .
- on n'assiste pas à l'augmentation des acides gras libres plasmatiques comme il est habituel de le constater dans les 4 heures qui suivent .
- le taux de base de l'hormone de croissance est nettement augmenté , et se maintient à des valeurs élevées 12 heures après l'injection de hGH .
- la somatomédine a été dosée par la méthode d'incorporation " in vitro " de S^{35} dans le cartilage pelvien de l'embryon de poulet . Le choix de ce matériel qui est homogène si les conditions d'élevage et de dissection sont bien standardisées permet d'éviter la pesée du cartilage et ainsi d'augmenter la précision du dosage (82) . Cette précision est encore améliorée par l'utilisation d' échelle de coordonnées qui permettent de linéariser la courbe d'étalonnage .

Sous l'effet de l'hGH , on obtient chez un sujet normal , une diminution du taux de somatomédine vers la 2ème heure , puis une ascension franche à partir de la 12ème heure .

Dans notre observation , le taux de somatomédine est bas , et il n'y a pas d'ascension franche à partir de la 12ème heure lors de l'épreuve à l'hGH . (cf tableau n°7) .

Quatre mois plus tard (avril 1973) un taux de base normal est noté à trois reprises (0,90) . Le taux de base de somatomédine chez l'adulte normal est de 1 ; dans l'acromégalie ce taux est augmenté , il est diminué dans les insuffisances hypophysaires .

En conclusion de l'étude statique et dynamique faite chez notre malade , nous pouvons noter la persistance de taux augmentés d'hormone de croissance qui n'a jamais été retrouvée inférieure à 8,2 ng / ml . Cette constatation permet d'affirmer qu'il existe bien un trouble de la régulation de la sécrétion de l'hGH .

D - Recherche d'un facteur de mobilisation des graisses (LMF) :

Le sérum de notre malade a été testé in vivo chez le lapin grâce à l'obligeance du Dr TRYGSTADT . Cet examen a été pratiqué durant le mois de février 1973 , soit 15 mois après l'intervention et 5 mois après la fin de la cobaltothérapie .

L'injection de 0,1 mg de LMF additionné à 3 ml , 2 ml , et 1 ml de sérum de notre malade a entraîné une nette augmentation des acides gras libres dans le sérum des lapins .

Le sérum de notre malade ne possède donc pas de pouvoir inhibiteur vis à vis du LMF injecté .

Nous soulignerons au chapitre physiopathologique l'intérêt d'une telle constatation .

VI) Explorations métaboliques :

A - Exploration du métabolisme des hydrates de carbone :

a) épreuves statiques :

La glycémie à jeûn a toujours été trouvée normale ; plusieurs cycles glycémiques se sont révélés normaux . Il n'y a jamais eu de tendance à l'hypoglycémie .

b) épreuves dynamiques :

Nous avons étudié la tolérance aux hydrates de carbone avant et après intervention ,

- avant l'intervention , l'hyperglycémie provoquée par voie orale (11,5 g de glucose) était normale .

- après l'intervention sous charge en glucose , la glycémie s'élève

peu ; l'insulinémie dosée parallèlement s'élève très peu également .
(cf tableau n° 8).

- épreuve au glucagon : après 8 heures de jeûne, la glycémie est dosée après injection de 0,5 mg de glucagon en intramusculaire ; la réponse est normale (cf tableau n° 9) .

- régulation glycémique au cours du jeûne: nous avons dosé la glycémie et le cortisol plasmatique avant et après une épreuve de jeûne de 26 heures . Nous constatons une baisse de la glycémie importante ; à la fin de l'épreuve une injection de 1 mg de glucagon en intramusculaire n'entraîne pas d'élévation de la glycémie qui reste à des taux très bas (0,30 g / l 15 minutes plus tard , et 0,29 g/l 30 minutes plus tard). Il n'y a donc pas de réponse au glucagon (cf tableau n° 9) . Le dosage du précurseur du cortisol (composé S) donne une réponse élevée pour l'heure (16 h 30) .

B - Exploration du métabolisme protidique :

Les différents examens pratiqués se sont révélés normaux (protides totaux , électrophorèse des protéines , chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires). (cf tableau n° 10).

C - Exploration du métabolisme lipidique :

a) examens habituels :

Les examens habituellement pratiqués (cholestérol total , lipides totaux , triglycérides , lipidogramme) se sont révélés normaux . (cf tableau n° 11) .

b) dosage des acides gras libres :

Le dosage des acides gras libres a été pratiqué en régime libre ; le taux est très élevé (cf tableau n° 11) ; plusieurs dosages ont été pratiqués sous divers régimes . (voir chapitre suivant) .

EXPLORATION DE L'ETAGE

HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIENTableau n°1 : Elimination urinaire des 17 céto et 17 OH avant et après Métopirone

17 céto (mg/24h)	0,4	0,4	0,2
17 OH (mg/24h)	1,3	3	2
	1	2	3

- 1 : urines avant métopirone
- 2 : " au 2ème jour de métopirone
- 3 : " au 3ème jour de métopirone

Tableau n° 2 : Dosage du cortisol plasmatique avant et après métopirone

	avant	après
Cortisol (microg/100ml)	9	
Composé S (microg/100ml)		18

Tableau n°3 : Dosage des catécholamines

Acide vanyl mandélique (mg/24h)	1,1
Acide homo vanillique (mg/24h)	0,1

Tableau n° 4 : Exploration thyroïdienne

TSH (micro unit/ml)	2, 5 (valeur normale 1, 6 à 12)
Iode sérique total (micro g/100ml)	7, 4 (euthyroïdie 4 à 8)
Iode hormonal (micro g/100 ml)	6, 4 (" ")

Tableau n° 5 : Dosage de la somathormone : épreuves dynamiques avant traitement (ng/ml)

<u>avant radiothérapie</u>						
	0	+30'	+60'	+2h	+3h	+4h
Hyperglycémie provoquée	8, 6		12, 4	8, 2	13, 2	12, 6

Tableau n° 6 : Dosage de la somathormone : épreuves dynamiques après traitement (ng/ml)

<u>après radiothérapie</u>									
	-60'	° 0	+15'	+30'	+60'	+90'	+2h	+3h	+4h
1° Hyperglycémie		10, 3			11, 9		32	8, 8	16, 6
2° Arginine	11	13-18	32	22, 5	21	15, 1			

Tableau n° 7 : Epreuve à l'hGH : dosage de la somatomédine
de l'hGH
des Acides Gras Libres

	glycémie (g/l)	AGL (microEq/l)	hGH (ng/ml)	somatomédine
Temps 0	0,67	1345	16	0,25
Temps + 60'	0,66			
Temps + 2 h	0,70	1371		
Temps + 3 h	0,65		130	0,22
Temps + 4 h	0,71	1037		
Temps + 6 h			> 32	0,07
Temps + 12 h			13	0,17

Tableau n° 8 : Epreuve d'Hyperglycémie provoquée

	avant traitement		après traitement
	Glycémie (g/l)	Glycémie (g/l)	Insulinémie (micro U/ml)
Temps 0	0,75	0,53	5
Temps + 30'	0,95	0,59	8
Temps + 60'	1	0,51	3
Temps + 90'	0,65		
Temps + 120'	0,75	0,67	8
Temps + 180'	0,60	0,63	5
Temps + 240'	0,65	0,59	7

Tableau n° 9 : Régulation glycémique au cours d'épreuves de jeûne
Epreuve au Glucagon

	Glycémie (g/l)	Cortisol (micro g/100 ml)
<u>1° épreuve</u> après 8 h de jeûne Glucagon 0,5 mg	T 0 0,70 T+15' 1,17 T+30' 1,41 T+45' 1,52 T+60' 1,06 T+120' 0,47	
<u>2° épreuve</u> avant jeûne	0,88	8
après 26 h de jeûne	0,36	15 (composé S précurseur)
après 1 mg Glucagon	T+15' 0,30 T+30' 0,29	

Tableau n° 10 : Métabolisme des Protides

dosages	avant traitement	après traitement
Protides totaux (g/l)	69	60 à 80
Electrophorèse des Protéines	alpha 1 : 2,5 % alpha 2 : 15 % bêta : 9,5 % rapport A/G 1,38 gamma : 15 % albumine 58 %	alpha 1 : 4 % alpha 2 : 14 % bêta : 14 % rapport A/G 1,04 gamma : 17 % albumine 51 %
chromatographie des acides aminés	sang - urine -	normale normale

Tableau n° 11 : Métabolisme des Lipides

dosages	avant traitement	après traitement
cholestérol total (g/l)	1,40	1,55
lipides totaux (g/l)	3,95	3,15 à 5,90
triglycérides (g/l)	-	1,45
lipidogramme		bêta lipoprot. 76 % prébêta " 8 % alpha " 16 %
acides gras libres (microEq/l)	-	1450

VII) Bilan énergétique : (voir tableaux n° 12 et 13)

 Avant tout début de régimes alimentaires , nous avons pratiqué un bilan digestif ; le transit oesogastroduodénal ne montrait aucune anomalie morphologique et la déglutition était normale ; il n'existait pas de syndrome de malabsorption .

Les divers régimes entrepris se sont échelonnés sur une période de deux mois ; les apports et les éliminations ont été soigneusement calculés chaque jour (cf tableau n° 12).

A - Régime restreint en protides (du 3/2/73 au 25/2/73) :

Le régime est établi à raison de 1 gramme de protides pour 100 calories . Les différents composants sont répartis de la façon suivante :

- Protides : 10 g par 24 heures
- Lipides : 41,8 g par 24 heures
- Glucides : 113 g par 24 heures
- Calories : 875 par 24 heures

Résultats :

- l'apport moyen d'azote est de 1650 mg par jour $\pm$ 100 mg
- l'élimination moyenne est de 1200 mg par jour
- les restes sont évalués à 300 mg par jour en moyenne
- le bilan lipidique reste identique , sauf en ce qui concerne les triglycérides qui passent de 1,45 g à 0,95 g par litre .
- la stéatorrhée ne varie pas .

B - Régime normal en protides (du 25/2/73 au 3/3/73) :

L'enfant reçoit alors par 24 heures 830 calories dont :

- protides 22,5 g
- lipides 28 g
- glucides 117 g

Résultats :

- l'apport moyen d'azote par jour est alors de 4000 mg .
- l'élimination est alors égale à 2500 mg par jour .
- les restes sont évalués à 400 mg par jour .

- le poids reste stationnaire entre 7000 g et 7200 g .
- les constituants lipidiques du plasma ne sont pas modifiés ; le lipidogramme reste identique , les triglycérides sont à 0,90 g/l , les acides gras libres sont à 1065 microEq/l .

C - Régime cétogène (du 3/3/73 au 8/3/73) :

Après 48 heures de régime cétogène " classique " (280 calories; 12,3 g de protides , 21 g de lipides , 11 g de glucides) , on assiste à une chute brutale du poids qui passe de 7200 g à 6700 g . On pratique alors un régime cétogène comportant 840 calories par 24 heures avec :

- protides 36,9 g
- lipides 63 g
- glucides 33 g

Résultats : du 5 au 8/3 : régime cétogène X 3

- l'apport azoté moyen est de 5500 mg par jour .
- l'élimination est évaluée à 3500 mg par jour .
- les restes sont évalués à 800 mg par jour en moyenne .
- le bilan lipidique note une baisse des triglycérides à 0,30 g/l ; les acides gras libres sont à 1598 microEq/l . Le sérum est lactescent .
- le poids chute de 7200 g à 6700 g

D - Régime cétogène " varié " (du 9/3/73 au 16/3/73) :

Tout en conservant un apport calorique identique (850 calories par jour) , et une répartition protides , lipides et glucides également identique , soit respectivement : 35 g , 63,5 g , 33 g /jour , les aliments sont plus variés ; le 13/3/73 , 20 g de fructose sont introduits dans le régime .

Résultats :

- l'apport azoté moyen est de 5500 mg par jour sauf les premiers jours où l'apport est variable (entre 2000 et 8800 mg /24 heures)
- l'élimination azotée subit également de grosses variations . Elle se situe en moyenne entre 4500 et 5000 mg /24 heures .
- le taux d'acides gras libres est élevé : 1421 microEq/l .
- le poids reste stationnaire .

E - Régime hyperlipidique et hyperglucidique (du 17/3 au 31/3/73):

Durant cette période , le régime est varié , apportant environ 1100 calories par jour avec une perfusion de 500 ml de sérum glucosé à 15 % (du 17 au 31/3) et un régime riche en lipides .

Résultats :

- l'apport azoté moyen est évalué à 4500 mg par jour .
- l'élimination se situe autour de 2500 mg par jour .
- le poids passe de 6700 g à 7600 g durant cette période .
- on assiste à une freination importante des acides gras libres qui passent de 1066 microEq/l en début de perfusion (le 17/3) à 373 microEq/l en fin de perfusion (le 30/3) . Les triglycérides passent de 0,90 g/l en début de régime à 0,45 g /l en fin de régime .

En conclusion de cette étude énergétique faite chez notre malade sous divers régimes alimentaires , nous constatons qu'un apport calorique supérieur à 1000 calories par jour est nécessaire pour obtenir une ascension nette de la courbe pondérale (apport théorique suffisant 600 calories par 24 heures) . Cette prise de poids s'accompagne d'une diminution franche des acides gras libres plasmatiques .

F - Introduction d'un facteur anti lipolytique (nicométhanol)

A partir du 5 avril 1973 , l'enfant est soumis à un régime normal , et reçoit quotidiennement 40 mg , puis 50 mg de nicométhanol . L'évolution des constituants lipidiques du sérum durant la période du 5/4 au 15/5/73 est récapitulée dans le tableau n° 14 . Il est à noter une baisse des acides gras libres plasmatiques qui se situent entre 580 et 800 microEq/l .

Durant cette même période la courbe pondérale est ascendante ; l'enfant grossit de 800 g (7500 à 8300 g) voir tableau n° 16 .

Le 24 avril 1973 , on introduit dans le régime 15 g par 24 heures de triglycérides ; cette tentative se solde par un échec ; l'enfant présente alors un syndrome diarrhéique avec chute de poids à 7800 g,

nous obligeant à interrompre cet essai pendant quelques jours . Le 5 mai 1973 , les 15 g de triglycérides sont réintroduits dans l'alimentation jusqu'au 23 mai . Durant cette période le poids est ascendant , variant de 7700 g à 8300 g .

G - Association nicométhanol et insuline :

A partir du 24 mai 1973 , on entreprend un traitement par l'insuline novo mixte , à raison de 4 unités par jour , le nicométhanol étant toujours prescrit à la dose de 50 mg par jour .

On assiste à une chute très importante des acides gras libres plasmatiques , et parallèlement la courbe de poids est ascendante (+ 700 g du 24/5 au 10/7/1973) voir tableaux n° 15 et 16 .

En conclusion de l'étude de notre observation , nous pouvons dire que malgré les divers essais de régimes alimentaires , et les diverses thérapeutiques , nous n'avons pas obtenu d'amélioration notable , en particulier sur le plan clinique ; en effet , le pannicule adipeux ne s'est pas reconstitué ; sur le plan biologique , nous pouvons affirmer un trouble de la sécrétion de l'hormone de croissance , ainsi qu'une perturbation du métabolisme lipidique portant essentiellement sur les acides gras libres plasmatiques dont l'interprétation sera envisagée dans le chapitre de physiopathologie .

29 mois après la confirmation du diagnostic et deux ans après l'intervention , notre malade est toujours vivant ; son comportement est inchangé , son poids est de 9000 g pour un âge de 4 ans et 6 mois .

Apparatus - Reagents
($m_j / 2u^H$)

Azote

Eliminations : Selles + Urine
(mg / 24")

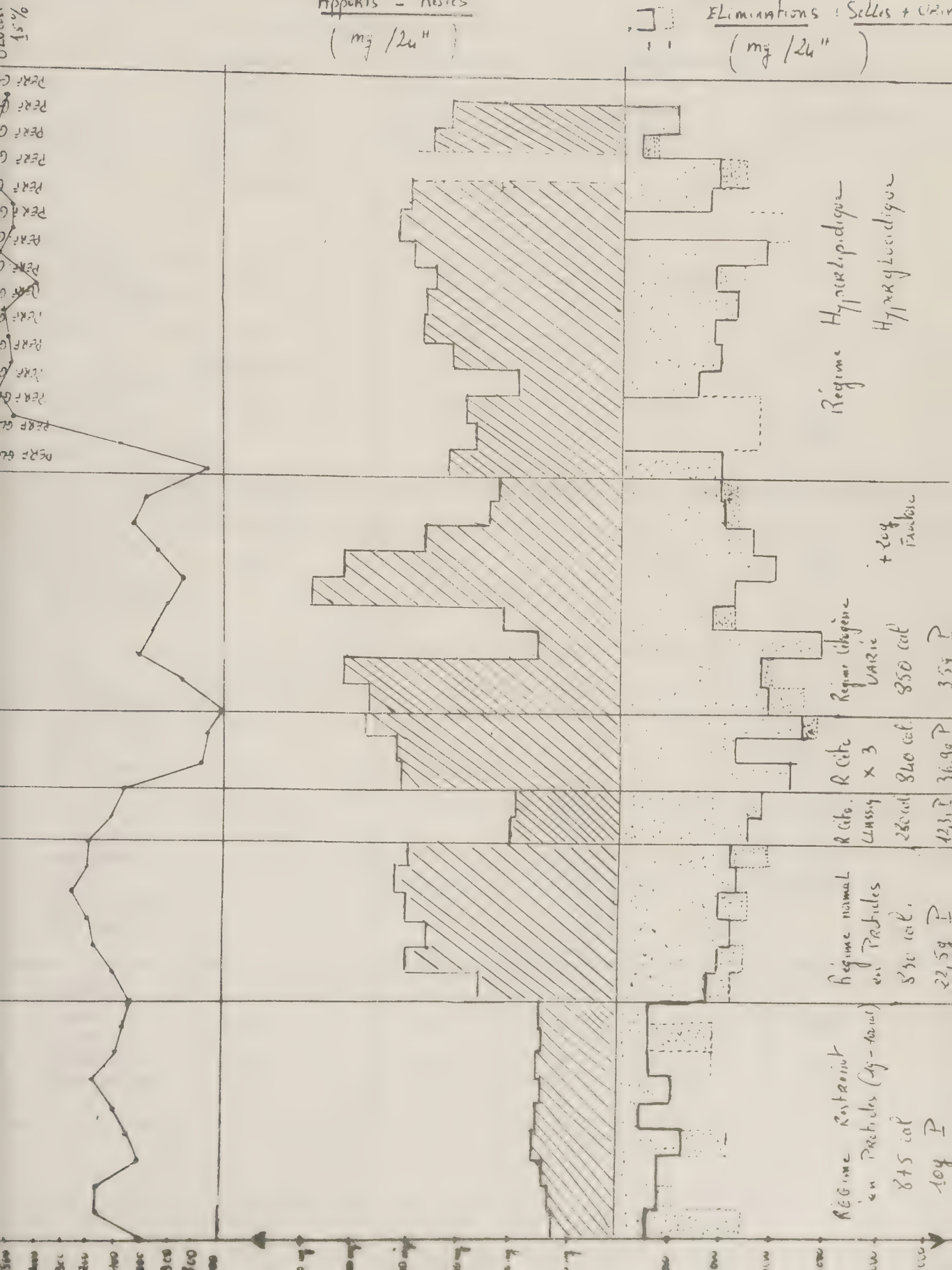


Tableau n° 13 : Bilans lipidiques sous les différents régimes :

	lipides totaux (g/l)	cholestérol total (g/l)	triglycérides (g/l)	acides gras libres (microEq/l)
sérum clair				
régime normal 1200cal/24h	5,90	1,55	1,45	1350
sérum clair				
régime restreint en protides 875cal/24h 10g de protides	5,00	1,65	0,95	1170 977
sérum clair				
régime normal en protides 830cal/24h 22,5g de prot.	5,90	1,70	0,90	1065
sérum trouble				
régime cétogène classique X 3 840cal/24 h 36,5g de prot.	4,70	1,50	0,30	1598
régime cétogène varié 850cal/24h 35g de prot.				1421
régime hyper lipidique	4,15	1,30	0,90	1066
hyper glucidique	4,05	1,20	0,45	373

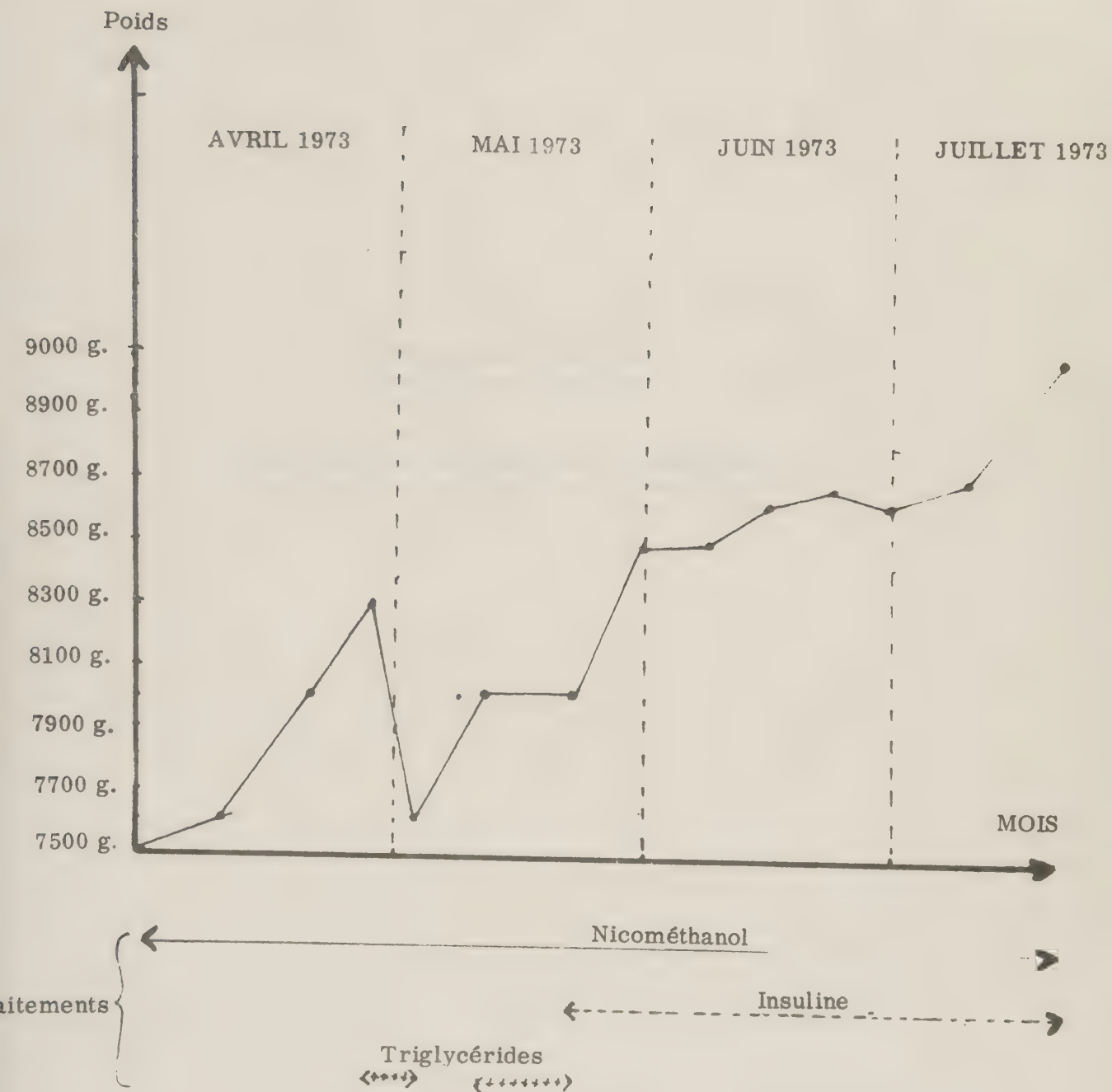
Tableau n° 14 : Evolution des constituants lipidiques sous traitement au nicométhanol .

dates	9/4/73	13/4/73	24/4/73	8/5/73	15/5/73
lipides totaux (g/l)	4,60	-	-	5,25	7
cholestérol total (g/l)	1,75	-	-	1,60	2,04
triglycérides (g/l)	0,75	-	-	1,15	-
acides gras libres (microEq/l)	586	586	756	-	799

Tableau n° 15 : Evolution des constituants lipidiques du sérum sous traitement nicométhanol - insuline :

dates	23/5/73	1/6/73	13/6/73
lipides totaux (g/l)	4,85	-	6
cholestérol total (g/l)	1,70	-	1,50
triglycérides (g/l)	0,70	-	0,66
acides gras libres (microEq/l)	785	170	2050

Tableau n° 16 : Courbe pondérale sous les divers traitements :



TROISIEME PARTIE

CADRE ET LIMITES DU SYNDROME

DIAGNOSTIC POSITIF

A/ ASPECT CLINIQUE

Le syndrome de Russel peut être évoqué devant un certain nombre de signes cliniques dont l'association est caractéristique au cours de la première enfance .

- a) La date d'apparition des premiers symptômes :

Dans 90 % des cas (44) ils apparaissent avant l'âge de un an (dont 40 % avant le sixième mois) . Ils se manifestent par une stagnation pondérale , après une période de croissance normale . Le début peut être plus tardif (au delà de la seconde année) (32-38-63-68 -99), ou plus précoce (premières semaines) (68).

- b) Les signes principaux :

La symptomatologie du syndrome de Russel demeure évocatrice par trois signes cardinaux qui dominent le tableau clinique :

- . une cachexie impressionnante .
- . un comportement psychomoteur et alimentaire particulier .
- . un nystagmus .

1° La Cachexie

Elle représente le symptôme le plus suggestif et le plus fidèle puisque mentionnée dans toutes les observations .

Les modalités de début sont souvent trompeuses , peu caractéristiques et insidieuses . Il s'agit le plus souvent de difficultés d'alimentation , de vomissements , d'épisodes de diarrhée fréquents ; puis apparaissent des troubles nutritionnels à type de ralentissement , de stagnation et de chute de la courbe pondérale .

Au total , se constitue en quelques mois le syndrome caractéristique dominé par l'importance de la dénutrition . Cette cachexie

constituée est assez particulière :

elle comporte une fonte générale du tissu adipeux , entraînant une pseudo-hypertrophie des masses musculaires qui font saillie sous la peau amincie ; à un stade plus tardif , on assiste également à une fonte des masses musculaires . Les clichés radiographiques objectivent de façon saisissante l'absence de tout tissu adipeux , notamment au niveau des membres (72) .

La peau , à la fois lâche et frippée , contribue à donner à ces enfants un habitus misérable et vieillot .

Dernier caractère enfin , cette cachexie se développe inexorablement quels que soient les efforts nutritionnels déployés à l'enrayer , et malgré la persistance d'un appétit le plus souvent conservé .

2° Le Comportement

Tout aussi évocateur de ce syndrome est le comportement de l'enfant : contrastant avec la sévérité de l'état général , ces enfants surprennent par la conservation d'une certaine vivacité d'esprit et de mouvements signalée dans la plupart des observations (75 %) (45) sous des termes variés (euphorie , jovialité , entrain , sociabilité ...) , hyperactivité motrice très différente des mouvements incoordonnés permanents de l'encéphalopathe . Plus rarement l'enfant apparaît touché , avec constitution d'un état de fond fait de tristesse , d'indifférence ou de troubles caractériels .

Une place à part doit être réservée au comportement alimentaire et aux troubles digestifs . Dans sa thèse HAMBourg (38) signale une anorexie (12 cas sur 32) , un appétit conservé (17 cas sur 32) des vomissements (15 cas sur 54) ; des conditions de nutrition satisfaisantes sont donc conservées dans les deux tiers des cas .

3° La Discretion des Signes Neurologiques

Elle est de règle au cours des premiers mois d'évolution ; l'un d'eux cependant revêt une valeur séméiologique de premier plan en raison de sa fréquence et de sa précocité (50 % des cas) (44) : il s'agit d'un nystagmus . Il peut revêtir tous les types (vertical , rotatoire ,

horizontal). Il s'agit le plus souvent d'un nystagmus de fixation en rapport avec la baisse de l'acuité visuelle et l'envahissement du chiasma ou du nerf optique .

- c) Les signes secondaires :

Ils sont inconstants . L'examen clinique n'apporte que peu d'éléments nouveaux . Une pâleur marquée , en dehors de toute anémie ou hypochromie frappe d'emblée . D'autres manifestations hétérogènes relèvent principalement de l'atteinte des formations hypothalamiques : troubles de la thermorégulation , le plus souvent à type d'hypothermie , ou au contraire de sensibilité anormale à la chaleur avec accès fébriles inexpliqués , hypersudation , labilité tensionnelle .

Notons enfin que la croissance staturale se poursuit pendant longtemps de façon normale ou même accélérée , et que la maturation osseuse correspond souvent à l'âge chronologique .

- d) L'évolution :

Elle est dominée par le devenir de la tumeur hypothalamique . Le pronostic du syndrome de Russel est particulièrement sombre , la survie moyenne étant estimée à 18 mois environ . Des survies prolongées avec disparition de l'état cachectique ont été cependant rapportées (6-12-55-63-78) . Il convient de souligner l'évolution biphasique mentionnée par quelques auteurs , la première période correspondant au schéma commun de la cachexie diencéphalique , la seconde étant caractérisée par la constitution d'une véritable obésité secondaire (32-38) . Ces faits sont toujours consécutifs à une intervention suivie d'une irradiation massive de la tumeur .

B/ ASPECT RADIOLOGIQUE

Les différents éléments cliniques sont suffisamment évocateurs pour faire pratiquer des examens complémentaires qui conduiront à affirmer le diagnostic .

- a) La radiographie standard du crâne :

Mentionnée 27 fois dans les diverses observations (16) se révèle être anormale à 8 reprises seulement . Il s'agit alors d'images anormales telles qu'une disjonction des sutures , un élargissement des trous optiques ou des modifications de la selle turcique .

- b) L'Electroencéphalogramme :

Rapporté dans 23 observations , se trouve perturbé à 7 reprises . Il s'agit alors de signes de souffrance diffuse ou d'asymétrie.

- c) Le fond d'oeil :

Il est généralement normal lors d'un premier examen , mais peut révéler des lésions d'atrophie optique (18 cas mentionnés sur 36).

- d) L'examen du liquide céphalo rachidien :

Retrouvé dans 29 observations met en évidence dans 15 cas une hyperalbuminorachie supérieure à 1 gramme .

Ainsi on constate que durant les premiers mois d'évolution cette cachexie peut apparaître isolée , ou bien ne s'accompagner que d'une anomalie telle qu'une hyperalbuminorachie ou un fond d'oeil anormal .

C'est dire l'intérêt de faire pratiquer une exploration neuroradiologique chez ces enfants cachectiques ; en effet , par contraste avec la discrétion ou l'absence de signes associés à cette cachexie particulière , la neuroradiologie révèle une lésion déjà importante au niveau du troisième ventricule .

- e) La pneumoencéphalographie :

Elle va poser le diagnostic . L'amputation du troisième ventricule à sa partie antérieure est le premier signe radiologique et le plus constant . En même temps le troisième ventricule est soulevé et

refoulé en arrière lorsque la tumeur a déjà acquis un certain volume . L'extension tumorale vers l'étage antérieur explique les déformations fréquentes des cornes frontales .

L'encéphalographie gazeuse est donc à l'origine du diagnostic dans la majorité des cas . Il est à noter que cet examen a été possible dans la majorité des observations publiées , ce qui confirme la rareté des signes d'hypertension intracrânienne , et l'absence d'engagement dans le trou occipital , caractères particuliers de ces tumeurs déterminant le syndrome de Russel .

- f) Le lipiodol intra-ventriculaire :

Il peut dans un certain nombre de cas représenter l'examen d'appoint lorsque la tumeur est encore située seulement dans le plancher du troisième ventricule ; dans les autres cas , s'il est pratiqué , il confirme en la cernant mieux , la masse tumorale dans son développement anarchique .

- g) Les investigations artériographiques :

Etant donné le jeune âge des malades , elles ne sont pas aussi systématiques que les contrastes gazeux ou lipiodolés . De toute manière il n'est pas indispensable de recourir à l'artériographie carotidienne une fois que la tumeur a pu être démontrée par l'encéphalographie gazeuse .

C/ DONNEES ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

1) Sur le plan anatomique :

Le syndrome de Russel relève en principe d'une tumeur suprasellaire chiasmatique ou hypothalamique.

L'envahissement primitif de l'hypothalamus antérieur est le plus fréquemment rencontré , puis celui du chiasma ; néanmoins dans un certain nombre de cas le point de départ ne peut être précisé .

2) Sur le plan histologique :

La tumeur en cause est très variable , mais dans la majorité

des cas il s'agit d'une tumeur bénigne du type astrocytaire , confirmée par l'aspect kystique rencontré au cours de l'intervention . Dans les autres cas il s'agit de spongioblastomes , ces deux types représentant plus de 70 % des cas publiés (44) , ailleurs il s'agit d'épendymomes , parfois d'oligodendrocytomes ou de neurogliomes .

D / PERSPECTIVES PRONOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

I - METHODES

1 - La Neurochirurgie :

La majorité des malades a été l'objet d'une intervention chirurgicale . Le siège et la nature de la tumeur ne permettent pas une ablation complète ; ainsi le traitement reste palliatif . Dans les suites immédiates la mortalité est élevée . Bien qu'un tableau d'hypertension intra-crânienne soit rarement rencontré , il est nécessaire dans certains cas de pallier cette complication par une dérivation ventriculo-cardiaque ou péritonéale ..

2 - La Radiothérapie :

Le traitement radiothérapique est entrepris soit exclusivement , soit en complément ou comme relais du traitement chirurgical ou chimiothérapique .

a) la radiothérapie :

Elle entraîne généralement une amélioration du tableau clinique dans des délais assez brefs ; il semble qu'en dehors de l'amélioration clinique évidente , la radiothérapie augmente notablement la survie , et de façon sensiblement égale , qu'il y ait eu ou non au préalable une exérèse partielle de la tumeur .

b) la cobaltothérapie :

Elle est pratiquée en complément soit directement après la chirurgie , soit après radiothérapie lorsque cette dernière n'entraîne qu'une amélioration transitoire .

L'amélioration clinique semble identique à celle obtenue après radiothérapie mais les résultats en ce qui concerne la durée de survie paraissent plus spectaculaires (6-20-91).

3 - La Chimiothérapie :

Elle n'a pas été utilisée dans la plupart des observations de la littérature ; seuls deux enfants ont fait l'objet d'un traitement précis avec un recul suffisant pour en apprécier les résultats (16).

II - SCHEMA THERAPEUTIQUE

Du fait du caractère infiltrant , extensif , et évolutif de la tumeur , on est obligé d'envisager une thérapeutique majeure malgré la cytologie bénigne dans la majorité des cas .

Les grands principes du traitement peuvent être les suivants :

- 1) chirurgie à visée surtout diagnostique .
- 2) radiothérapie comme traitement principal avec une certaine préférence pour la cobalthérapie .
- 3) chimiothérapie en cas d'échec de la radiothérapie , ou de rechute .

III - RESULTATS

Les résultats thérapeutiques sont discordants ; d'après les observations recueillies dans la littérature , il ressort que le décès des enfants non traités survient dans un délai de 12 à 18 mois .

Si un traitement est instauré , l'espérance de vie est grandement améliorée , mais très peu d'enfants dépassent le cap des 5 ans . L'apport de la chimiothérapie semble être la méthode donnant la survie la plus confortable .

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A / LES HYPOTROPHIES

Seront rapidement éliminées certaines causes d'hypotrophie , les différents examens paracliniques étant normaux . Il en est ainsi en ce qui concerne :

- une tubulopathie rénale
- une maladie coeliaque
- une maladie métabolique avec ou sans perte de sel
- un syndrome de malabsorption
- une mucoviscidose
- une hyperthyroïdie

B / L'ANOREXIE MENTALE

Elle est très différente par les caractères de l'anorexie (dégoût de la nourriture) qui évolue dans un contexte familial bien particulier . L'hospitalisation et l'action des sédatifs confirmeront rapidement le diagnostic .

C / LES TUMEURS CEREBRALES A FORME CACHECTISANTE

Certaines tumeurs cérébrales peuvent s'accompagner d'une cachexie initialement isolée ; elles en diffèrent :

- par l'absence des symptômes évocateurs (agitation , euphorie ...) et par l'existence , au contraire , au premier plan de la scène clinique d'une anorexie profonde et d'autres troubles du comportement (hostilité , mutisme etc...)
- par la possibilité d'anomalies plus précoces de l'électroencéphalogramme ou des radiographies du crâne ou du fond d'oeil .
- enfin par leur signification lésionnelle éminemment variable .

Il faut mentionner plusieurs cas dûs à :

- des tumeurs du tronc cérébral rapportées :
- par GILBERT et Coll. (35)

par HERMIER (41)

par OZEEL (65) thèse de 1965 .

- un médulloblastome cérébelleux (HERMIER)

- des crâniopharyngiomes :

- . 2 cas ont été rapportés par LAUNAY et Coll. (52) chez des enfants de 4 et 6 ans et demi n'ayant comporté pendant plusieurs mois qu'anorexie , asthénie et amaigrissement .
- . 2 autres cas ont été rapportés par BRANDBERG (9) , concernant deux soeurs ayant présenté à partir du même âge (3 ans) et pendant le même temps (2 ans) la même séméiologie limitée à une anorexie absolument isolée , sans aucun autre symptôme neurologique , clinique ou paraclinique (radio de crâne , E.E.G. , F.O. normaux).

- une tumeur diencéphalique :

la symptomatologie varie selon la topographie anatomique de la lésion . Ainsi , l'atteinte de l'hypothalamus postérieur entraîne souvent une précocité sexuelle ; la lésion du tractus supra-optico-hypophysaire et de l'infundibulum provoque un diabète insipide .

Ces signes sont absents , sauf en cas d'extension tumorale , au cours du syndrome de Russel qui traduit une tumeur de l'hypothalamus antérieur .

D / LA MALADIE DE SIMMONDS

Cette maladie entraîne un amaigrissement pseudo-cachectique avec fonte du tissu cellulo-adipeux , mais d'autres signes cliniques évocateurs sont souvent associés :

- une anorexie avec des vomissements
- des troubles psychiques (tendance dépressive)
- des modifications circulatoires (hypotension , cyanose des extrémités).

Les lésions anatomiques sont diverses :

- une atteinte hypophysaire (à type de kyste)
- une atteinte diencéphalique non tumorale .

E / L'ATTEINTE DU TISSU ADIPEUX SOUS CUTANE

Elle peut faire discuter les autres causes de lipoatrophie ou lipodystrophie progressive .

- La maladie de Barraquer - Simons : (lipodystrophie progressive)

Elle réalise un tableau différent . Il s'agit d'une affection peu fréquente qui prédomine chez la fille et caractérisée par la fonte du tissu adipeux sous cutané de la moitié supérieure du corps , la moitié inférieure restant normale ou présentant une adiposité marquée . Il n'y a aucun autre trouble viscéral ou humoral .

- La maladie de Lawrence : (lipoatrophie diffuse diabétogène)

Il s'agit d'une maladie rare prédominant chez la fille , dont le début précoce est rare . Elle entraîne une lipoatrophie diffuse avec fonte du pannicule adipeux et disparition de la boule de Bichat , et hypertrophie musculaire . Un diabète insulino-résistant et non cétosique est souvent d'apparition secondaire . L'hyperlipémie est inconstante , l'élévation des acides gras non estérifiés est sensible . L'évolution s'étend sur des années .

Bien que à plusieurs reprises , des anomalies aient été retrouvées sur les clichés d'encéphalographie gazeuse (34) , aucun argument ne permet d'affirmer que le syndrome de lipoatrophie observé soit lié à l'existence d'une lésion hypothalamique .

- Ainsi le syndrome de Russel se distingue de ces lipodystrophies progressives et de ces lipoatrophies par un tableau clinique différent et l'existence d'une lésion anatomique constante :

une tumeur de l'hypothalamus antérieur .

QUATRIEME PARTIE

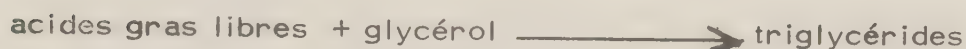
COMMENTAIRES

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

I / REGULATION DES ACIDES GRAS LIBRES AU NIVEAU DU TISSU GRAISSEUX

1) La lipogénèse :

Elle s'effectue selon la réaction :



Elle implique la pénétration du glucose dans le tissu grasseux ; en effet la cellule adipeuse est dépourvue de glycérphosphokinase et ne peut phosphoryler le glycérol ; il faut donc l'apport de glycérphosphate fourni par le glucose-6-phosphate .

2) La mobilisation des réserves lipidiques :

Elle suppose l'hydrolyse des triglycérides en glycérol et acides gras libres . Cette réaction demande la présence d'une lipase intracellulaire spécifique . Elle produit des acides gras libres partiellement repris par la cellule , et du glycérol totalement déversé dans la circulation sanguine .

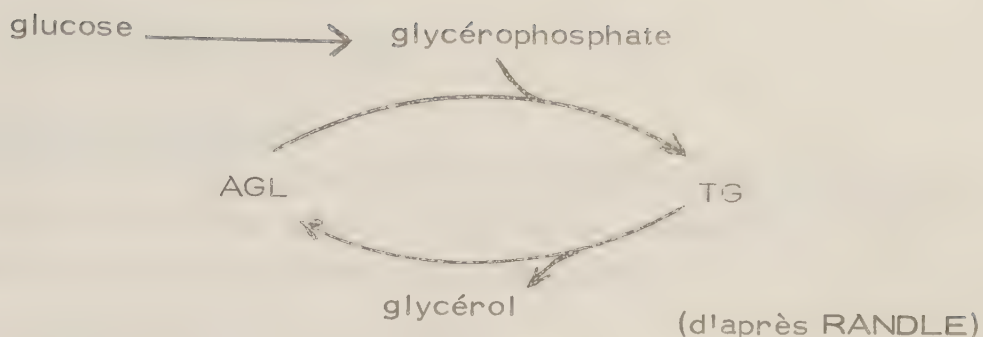
3) Régulation de ce mécanisme :

La régulation de ce mécanisme dépend de plusieurs facteurs (39).

- facteurs métaboliques
- facteurs hormonaux

. Les facteurs métaboliques :

- L'équilibre au sein de la cellule adipeuse entre hydrolyse et estérification dépend de la présence de glycérphosphate dont la source unique est le glucose circulant .

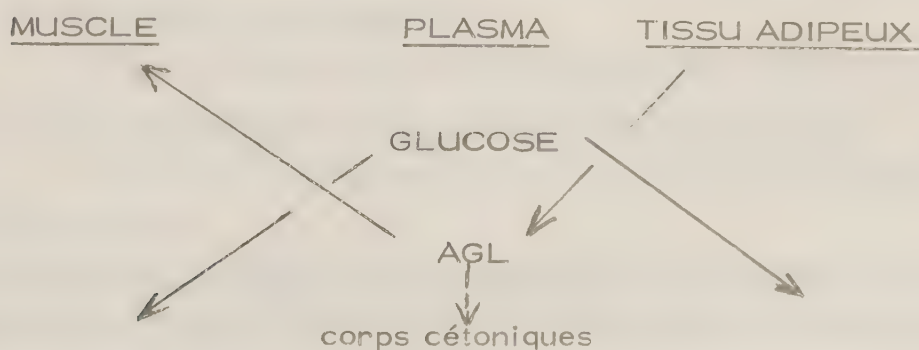


. En cas d'élévation de la glycémie , il y a hyperinsulinisme réactionnel et la quantité de glycérphosphate disponible augmente ; la vitesse de synthèse des triglycérides dépasse celle de la lipolyse : le taux sanguin des acides gras libres s'abaisse (DOLE -26) .

. Une diminution du glucose intracellulaire (par carence d'apport ou déficit insulinique) entrave la réestérification des acides gras libres ainsi libérés dans le torrent circulatoire .

- A l'inverse , il semble que les variations du taux des acides gras libres puissent à leur tour modifier la tolérance glucidique , c'est à dire la sensibilité à l'insuline et l'entrée du glucose dans les cellules . Chez l'homme , une perfusion de triglycérides entraîne une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone (FELBER-29) : courbe glycémique de type diabétique , et élévation de l'insuline après charge en hydrates de carbone .

RANDLE a proposé un schéma simple de ces interactions sous forme d'un "cycle acide gras - glucose"



Phase plasmatique du cycle glucose-acide gras

- le glucose empêche la sortie des AGL

- les AGL entravent l'entrée du glucose

(d'après RANDLE)

• Les facteurs hormonaux :

- Les inhibiteurs de la lipolyse :

Le principal est , de loin , l'insuline qui stimule l'utilisation du glucose par toutes les voies métaboliques , augmente sa conversion en lipides de réserve , accroît la synthèse du glycogène .

- Les agents de mobilisation des graisses :

Ils sont extrêmement nombreux :

1) les catécholamines

Elles entraînent une augmentation des acides gras libres dans le sang . Cette action est connue de longue date , tant in vitro (100) qu'in vivo (88). Le point d'impact des catécholamines est la lipase intracellulaire hormonosensible .

2) les hormones thyroïdiennes :

Elles agissent in vivo comme in vitro . L'hormone thyroïdienne a vraisemblablement une action permissive sur la lipolyse (POTHIER-71) . Chez le rat , l'administration de propylthiouracile diminue le taux des acides gras libres à jeûn . La triiodothyronine a une action inverse (DEYKIN-VAUGHAN-23).

3) les gluco-corticoides :

Ils ont cette même action permissive , de même que les androgènes .

4) le glucagon :

Il a in vivo une action biphasique (réduction puis élévation des acides gras libres)

in vitro , il a une action uniquement mobilisatrice .

5) l'hormone de croissance :

Nous envisagerons son action dans un chapitre particulier (cf p. 46)

6) les " hormones " lipomobilisatrices des graisses :

Plusieurs substances à action adipokinétique ont été isolées par différents auteurs .

- De 1931 à 1936 , ANSELMINO et HOFFMANN (3) isolent une substance lipotrope par fractionnement d'extraits antéhypophysaires de l'animal .

- En 1956 , SEIFTER et BEADER découvrent une substance mobilisant les lipides qu'ils appellent " lipid mobilising hormon " (LMH) . Cette hormone

serait secrétée par la post-hypophyse chez l'homme et l'animal .

- En 1958 , CHALMERS (13) retrouve dans les urines d'un sujet normal une FMS de nature peptidique .

FRIESEN (31) extrait de l'antéhypophyse de chien deux substances I et II actives chez le lapin .

RUDMAN et Coll. ont mis en évidence , toujours chez le chien , une substance lipomobilisante dont les effets chez le lapin sont comparables .

- En 1964 , LI , CHRETIEN et Coll. isolent à leur tour deux peptides hypophysaires à action lipomobilisatrice : la bêta et la gamma lipotropique hormone .
- En 1967 , TRYGSTADT (92) , travaillant sur des préparations de STH et d'ACTH humaines rapporte l'effet lipomobilisateur de ces préparations ; d'après cet auteur , cet effet lipomobilisateur était dû à une contamination par une substance non encore identifiée .

Entre 1967 et 1969 , ce facteur nommé LMF (lipomobilising factor) fut isolé dans l'hypophyse humaine . Les effets lipolytiques du LMF d'origine humaine furent étudiés : (93-94-95).

- in vitro : l'activité du LMF fut étudiée sur de la graisse prélevée chez le lapin , et chez l'homme :

la libération des acides gras libres est nette à partir d'une certaine dose de LMF par ml de graisse . L'intensité de la réponse est proportionnelle à la quantité de LMF ajoutée .

- in vivo : l'activité du LMF fut étudiée après injection parentérale chez le lapin et chez l'homme .

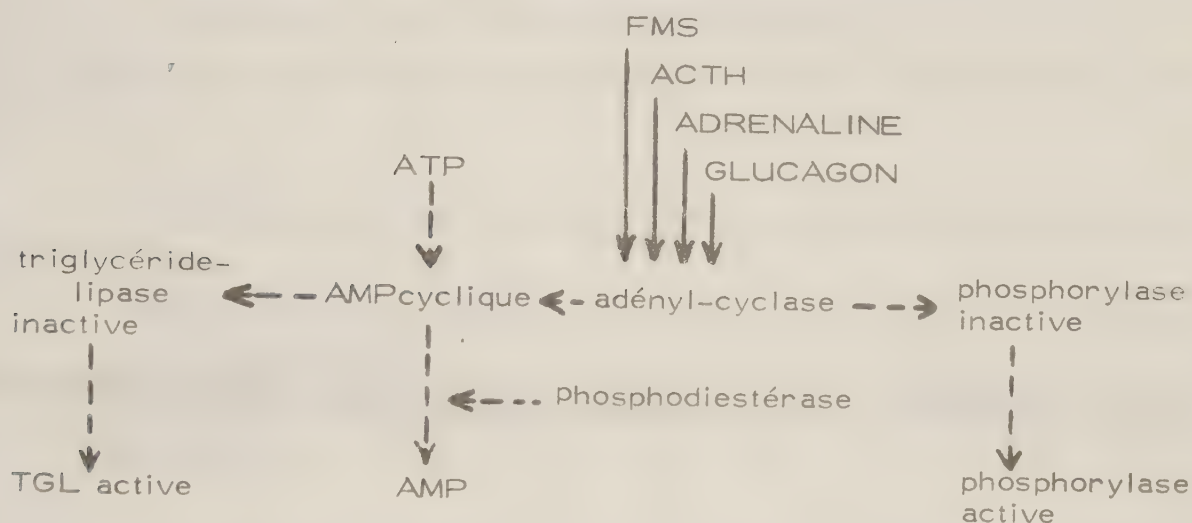
Chez le lapin : l'injection de 0,1 mg de LMF entraîne une augmentation des acides gras libres qui est maximum après 2 h et persiste après 7 h .

Chez l'homme : l'injection de 5 mg de LMF entraîne une augmentation moyenne des acides gras libres de 0,85 mEq/l après 2 h.

Mode d'Action :

Il paraît univoque et s'exerce uniquement sur l'AMP cyclique , enzyme nécessaire à l'activation de la triglycéride-lipase . L'ATP , sous

L'influence de l'adényl-cyclase, est transformé en AMPcyclique, qui donne lui même naissance à l'AMP, sous l'influence d'une phosphodiesterase. L'augmentation de l'AMPcyclique peut donc être due soit à une activation de l'adényl-cyclase, soit à une inhibition de la phosphodiesterase. On admet le premier mécanisme pour le facteur lipomobilisateur. c'est celui retenu pour les catécholamines, l'ACTH, le glucagon.



II / ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'HORMONE DE CROISSANCE

1) Action sur le métabolisme des protides :

L'hormone de croissance est anabolisante, et conduit à un bilan azoté positif. Elle favorise la pénétration cellulaire des acides aminés présents dans le secteur extra-cellulaire et l'incorporation des acides aminés dans les protéines. Elle agit en synergie avec l'insuline.

Des études récentes font état d'un facteur nommé somatomédine ou encore facteur de sulfatation (57).

Ce facteur connu depuis 1957 (DAUGHADAY) a été mis en évidence dans le sérum de sujets normaux. Il est absent dans le sérum de rats

hypophysectomisés , et se trouve présent chez ces mêmes rats après administration d'hormone de croissance . Il exerce une influence directe sur la croissance au niveau du cartilage ; il favorise l'incorporation de leucine dans les protéines , il augmente la synthèse du collagène avec conversion de proline en hydroxyproline ainsi que l'incorporation d'uridine dans le RNA et de 3-méthyl-thymidine dans le DNA .

Après une injection intraveineuse d'hormone de croissance (2 à 4 mg) , on assiste chez des sujets atteints d'insuffisance hypophysaire à une augmentation de la somatomédine débutant après 3 h et persistant 9 h et 24 h plus tard .

La somatomédine n'est pas l'hormone de croissance mais peut être :

- soit une forme modifiée de l'hormone de croissance , ou un produit de dégradation .
- soit une hormone qui est libérée sous l'effet de l'hGH dans l'organisme .

Ainsi la somatomédine produite dans l'organisme par le foie et le muscle sous l'effet de l'hGH est le véritable facteur de croissance . L'action anabolisante de l'hormone de croissance s'exercerait au niveau du muscle non pas directement , mais par l'intermédiaire de ce facteur .

2) Action sur le métabolisme des lipides :

In vitro , l'hormone de croissance diminuerait la synthèse lipidique .

In vivo , elle entraîne la mobilisation des acides gras . Cette action a été démontrée par de nombreux auteurs (51-56-73). L'injection à des sujets normaux de somathormone aux doses de 1 à 2 mg par voie veineuse entraîne dans les quatre heures qui suivent , une élévation des acides gras libres du plasma .

3) Action sur le métabolisme glucidique :

L'action la plus connue de l'hormone de croissance sur le métabolisme des hydrates de carbone est son action " diabétogène " ; lorsque l'on

pratique des injections de cette hormone chez l'homme , on détermine une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone et plus rarement l'apparition d'une hyperglycémie avec glycosurie .

Selon les hypothèses de HALES et RANDLE (74) , FRANCHIMONT , DEROT et TCHOBROUSKY supposent que cette action " diabétogène " de la somathormone serait secondaire à l'action lipolytique de l'hormone , un excès d'acides gras libres inhibant l'utilisation cellulaire du glucose .

En conclusion deux faits sont certains concernant l'action métabolique de la somathormone :

- 1 - Action anabolisante et favorisant la synthèse protéique , surtout en synergie avec l'insuline .
- 2 - Action catabolisante par le biais de la mobilisation des acides gras libres .

Les données précédentes peuvent-elles rendre compte de l'amaigrissement observé au cours du syndrome de RUSSEL qui serait donc la conséquence de la tumeur lésant l'hypothalamus par l'intermédiaire d'un facteur hormonal ?

DE LA TUMEUR A LA LIPOATROPHIE

La physiopathologie est encore pleine d'incertitude et les mécanismes permettant d'expliquer la lipoatrophie à partir de la tumeur ne peuvent être encore bien précisés .

Chez l'animal⁹, BAILEY (5) a reproduit une cachexie par lésion de l'hypothalamus ; la lipoatrophie serait donc la conséquence de la tumeur lésant l'hypothalamus :

- soit directement par l'intermédiaire de mécanismes nerveux
- soit indirectement par l'intermédiaire d'un facteur hormonal .

A / ACTION DIRECTE :

L'atteinte des centres régulateurs de la faim et de la satiété a des effets bien précisés par l'expérimentation chez l'animal .

- un centre médio-ventral : qui lorsqu'on le détruit , provoque une obésité par hyperphagie , et lorsqu'on le stimule , entraîne une action inhibitrice sur les ingestats .
- deux centres latéraux : leur destruction détermine une aphagie un amaigrissement considérable et la mort (ANAND et BROBECK -2).

* Il est tentant à la lumière des résultats expérimentaux , d'opposer le syndrome de Russel (atteinte du centre de la faim responsable de la cachexie) au syndrome de Babinski-Fröhlich (atteinte du centre de la satiété responsable d'une hyperphagie et d'une obésité) .

Mais ce n'est pas une insuffisance d'apport calorique , en relation avec une anorexie lésionnelle , qui permet d'expliquer la maigreur dans les cas de tumeur hypothalamique .

En effet , l'anorexie n'est pas de règle dans la majorité des cas de syndrome de Russel explorés ; bien au contraire , l'appétit est normal dans beaucoup

d'observations dont la notre ; malgré un apport calorique suffisant , nous n'avons pas obtenu d'ascension nette de la courbe pondérale durant toute l'évolution .

L'atteinte antérieure et médiane de l'hypothalamus d'après RUSSEL expliquerait l'hyperactivité motrice entraînant une déperdition calorique excessive pouvant provoquer la maigreur . Dans ses premières observations le métabolisme de base était élevé .

Nous pouvons opposer à cette explication deux arguments :

- la cachexie existe toujours même dans les cas où l'activité motrice est peu intense .
- dans notre observation , où l'activité motrice était assez intense , le métabolisme de base n'était pas augmenté .

Par stimulation de l'hypothalamus antérieur ,MURRAY (58) a obtenu une élévation du taux des acides gras libres ; cette expérimentation confirme que la lipoatrophie peut être en relation directe avec la tumeur hypothalamique . Ainsi il semble qu'il faille s'orienter vers un trouble du métabolisme lipidique d'origine centrale dont les mécanismes intermédiaires , et en particulier hormonaux , restent à déterminer .

B / ACTION INDIRECTE :

1 - PROBLEMES METABOLIQUES ET ENERGETIQUES

Le trouble du métabolisme lipidique peut être évoqué devant :

- la constance de la déplétion graisseuse responsable de l'amaigrissement extrême au cours du syndrome de Russel . Dans certains cas , elle est confirmée par les biopsies .

Dans notre observation , la biopsie pratiquée lors de l'intervention neuro-chirurgicale confirmait cette déplétion graisseuse en notant une absence de pannicule adipeux .

- la modification des constituants lipidiques du sérum , notamment des acides gras libres (NEFA) .

La répartition des acides gras libres obtenus à jeûn ou au cours d'épreuves

dynamiques est variable ; les résultats confirment de très larges dispersions . Les chiffres des lipides totaux , du cholestérol , des triglycérides et des phospholipides plasmatiques s'inscrivent toujours dans des limites physiologiques .

Dans notre observation , le taux d'acides gras libres est nettement élevé à jeûn (1350 microEq/l). Il est resté élevé à de nombreux examens successifs . Néanmoins , nous avons noté une diminution assez nette de ce taux durant la période de traitement par un facteur antilipolytique (entre 600 et 700 microEq/l) .

L'augmentation du taux des acides gras libres peut être expliqué par :

- une diminution de la lipogénèse .
- une augmentation de la lipolyse .

a) une diminution de la lipogénèse :

Elle peut être dûe à :

- une carence d'apport en glucose
- un défaut de pénétration du glucose dans l'adipocyte
- un déficit insulinique .

La diminution du glucose intracellulaire entraîne un manque de glycérophosphate indispensable à la synthèse des triglycérides .

1° dans la majorité des observations , la glycémie à jeûn est dans les limites de la normale . Une épreuve d'hyperglycémie provoquée dans 13 cas est normale dans 9 cas .

- la première observation de J.MARIE (55) comprend une augmentation des acides gras libres associée à une courbe d'hyperglycémie normale . Le dosage de l'insulinémie n'a pas été effectué .

- la deuxième observation de J.MARIE comporte une glycémie normale , une épreuve d'hyperglycémie provoquée anormale (réponse faible) et une insulinémie faible à jeûn (7 microU/ml) . Paradoxalement le taux des acides gras libres plasmatiques est abaissé (70 microEq/l) ou normal (251 microEq/l) .

- la deuxième observation de SERINGE (84) note un taux élevé d'acides gras libres (1140 microEq/l) associé à une courbe d'hyperglycémie

mie provoquée aplatie ; l'insulinémie n'a pas été dosée .

- l'observation de D. ALAGILLE (38) note un taux initial de NEFA augmenté (900-1090 microEq/l), une courbe d'hyperglycémie provoquée aplatie ; mais il est difficile de conclure car le taux d'acides gras libres correspond à une période de régime pauvre en lipides ; sous régime normal le taux des acides gras libres est normal .

- l'observation d'ORSINI et Coll. (63) montre une glycémie normale ou élevée (1,47 g/l) au premier examen , une tolérance diminuée aux hydrates de carbone : la courbe est en plateau et prolongée (maximum à 2 g) , une insulinémie légèrement élevée mais restant dans les limites de la normale , et un taux augmenté d'acides gras libres à jeûn (1700 microEq/l) avec une chute rapide au cours de l'épreuve de l'hyperglycémie , le taux restant supérieur à la normale (500 microEq/l) :

2° dans notre observation : nous avons noté avant l'intervention une glycémie normale ; après l'intervention :

- une glycémie à jeûn à des taux relativement bas (0,53g/l; 0,57g/l) qui était normale (entre 0,75 g/l et 0,85 g/l) lors de la perfusion de sérum glucosé à 15 % .

- une épreuve d'hyperglycémie par voie orale normale avant l'intervention et aplatie (faible réponse : + 0,14 g) après l'intervention .

- une très faible élévation de l'insuline après charge en glucose (taux de base 5 microU/ml-maximum 8 microU/ml) .

- au cours d'une épreuve de jeûne (26 heures) , la glycémie est passée de 0,88 g/l à 0,36 g/l avec une absence de réponse au glucagon injecté en fin d'épreuve .

- un taux d'acides gras libres élevé à jeûn (1350 microEq/l) .

- l'étude des acides gras libres aux différentes périodes de bilans énergétiques qui ont été pratiqués , en tant que test de la lipolyse a montré :

. des chiffres très importants , supérieurs à 1000 microEq/l pendant la période initiale et sous régime cétogène .

. une freination à 373 microEq/l sous régime riche et surtout sous perfusion de glucose , avec une prise de poids de 900 g .

- . un maintien autour de 700 microEq/l sous régime riche associé à un facteur antilipolytique .
- . une chute à 150 microEq/l sous installation d'un traitement insulino- linique avec une remontée non expliquée à 2050 microEq/l .

3° Commentaires :

Ces différentes constatations sont bien en accord avec le schéma proposé par RANDLE selon lequel , toute perturbation de l'entrée et de l'utilisation cellulaire du glucose retentit sur le métabolisme lipidique .

- en cas d'élévation de la glycémie , la quantité de glycéro-phosphate disponible augmente et la vitesse de synthèse des triglycérides dépasse celle de la lipolyse ; le taux sanguin d'acides gras libres s'abaisse .
- une carence d'apport de glucose au niveau cellulaire ou un déficit insulinique entrave la réestérification des acides gras libres qui sont ainsi libérés dans le torrent circulatoire .

b) une augmentation de la lipolyse :

L'augmentation de la lipolyse peut se traduire par une augmentation des acides gras libres . Afin de la confirmer , nous avons entrepris l'étude des différents facteurs hormonaux entrant dans la régulation du métabolisme des acides gras au niveau du tissu graisseux .

2 - PROBLEMES ENDOCRINIENS

a) hypothèse d'une hypersécrétion d'hormone de croissance :

- actuellement les données les plus intéressantes concernent les dosages de somathormone (GH) qui figurent dans la plupart des publications récentes . Ces dosages ont été effectués soit à jeûn soit lors d'épreuves dynamiques avant et après traitement . Nous les détaillons dans les tableaux n° 17 - 18 - 19 .

Tableau n° 17 : Dosage de base de la somathormone

Taux à jeûn et au temps 0 d'explorations dynamiques .

Auteurs	Age	Traitement (radiothérapie)	Somathormone (ng/ml)	
Smith 1965	1 an 1 mois	avant	x 3 (chiffres non précisés)	
Orsini 1968	3 ans	avant	16	
	5 ans	après	16 ; 6 ; 18	
Alagille-Hambourg 1968	3 ans 10 mois	après	2, 4	
J. Marie 1969	1 an 3 mois	avant	54 ; 35	
	1 an 6 mois	après	44	
Pimstone 1970 cas n°1	5 ans	{ avant après	17 ; 22 2, 4 ; 2, 6	
	cas n°2 11 mois		avant	20
Schimpff 1970 cas n°1	1 an 6 mois	après	320 ; 64	
	cas n°2 9 mois	avant	48	
	cas n°3 (cf J. Marie)	18 mois	{ avant après	54 44
		cas n°4 6 ans		12 mois après 18 mois après
Fishman 1970 cas n°1	1 an 3 mois	avant	60	
	1 an 11 mois	après	137	
	3 ans 1 mois	après	22	
	3 ans 6 mois	après	15	
cas n°2	5 ans 7 mois	avant	20	
	6 ans 7 mois	après	30	

Tableau n° 18 : Dosage de la Somatnormone : épreuves dynamiques avant
----- (ng/ml) traitement

Avant traitement					
	0'	30'	60'	90'	120'
1) <u>Insuline</u> Pimstone	17	12	13, 7	22, 4	22, 4
2) <u>Hyperglycémies</u> J. Marie (cas 2)	35	22	17	11	35
Pimstone					
(cas 1)	22	16	7, 8	8, 8	—
(cas 2)	20	20	12	8, 8	—
Schimpff (cas 2)	48	—	20	30	34

Tableau n° 19 : Dosage de la Somathormone (ng/ml) : épreuves dynamiques
----- après traitement .

Après radiothérapie					
	0'	30'	60'	90'	120'
1) <u>Insuline</u> J. Marie (cas 2)	2, 4	—	15, 6	—	—
2) <u>Arginine</u> Schimpff (cas 2)	133	103	320	—	80
(cas 4)	13	25	103	66	22
Fishman					
avant 2 ^e série	20	120	100	40	20
après 2 ^e série	5	5	10	5	5
3) <u>Hyperglycémie</u> Alagille	2, 4	2, 4	—	1, 6	0, 5
Fishmann					
après 1 ^{ère} série	15	—	10	12	12
avant 2 ^e série	20	—	10	10	70
après 2 ^e série	30	—	30	20	25
Pimstone (cas 1)	2, 6	7, 9	2, 4	1, 6	
Schimpff (cas 1)	6, 4	—	—	64	64
(cas 4)	1, 8	—	2, 4	4, 6	8, 1
	0, 5	—	0, 5	0, 5	1, 9

De ces observations nous pouvons dégager les conclusions suivantes :

- avant tout traitement , les chiffres d'hormone de croissance sont élevés ; ils sont obtenus à jeûn ou au temps 0 d'explorations dynamiques ;

l'hyperglycémie provoquée entraîne un abaissement franc ou modéré de l'hormone dans 4 cas (65-67-81)

l'hypoglycémie insulinique dans le cas de PIMSTONE entraîne une faible élévation de l'hormone .

- après traitement , les taux de l'hormone de croissance sont signalés normaux ou élevés . Dans deux observations (38-81) , des taux inférieurs à la normale sont notés ; il s'agit de malades ayant développé une obésité secondaire considérable (+ 2 DS ; + 3 DS)

En résumé : un fait indiscutable paraît ressortir de cet ensemble de résultats , à savoir des chiffres élevés d'hormone de croissance avant tout traitement avec conservation d'une certaine réactivité dans les deux sens . Après l'intervention les résultats sont beaucoup plus discordants ; néanmoins on note plus souvent une absence de freination avec conservation d'un taux élevé d'hormone de croissance , sauf en cas d'obésité secondaire .

- dans notre observation

- avant l'intervention , on notait un taux de base de la GH de 8,6 ng/ml , et lors de l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée , le taux de GH restait à des valeurs modérément élevées .

- après l'intervention et la radiothérapie il existait une ascension de la GH lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée , l'ensemble des valeurs , dont le taux de base , se situaient dans une zone élevée . Au cours de l'épreuve à l'arginine , il existait une ascension franche de la GH , le taux de départ de la GH ne s'abaissant pas au cours de l'heure qui précédait la mise en route de la perfusion .

Ces valeurs s'opposent de façon assez significative à ce que l'on peut observer chez des enfants normaux (81) . En effet ces auteurs n'ont jamais rencontré d'élévation persistante de la GH à des taux supérieurs à 30ng/ml lors de l'épreuve à l'arginine chez 43 sujets normaux . De même lors de l'hyperglycémie provoquée chez des enfants normaux , le taux de GH

s'abaisse en moyenne de 4,5 ng à 3,5 ng/ml une heure après la prise de glucose. Chez notre malade, le taux de GH reste très élevé tout au long de l'épreuve.

- Peut-on établir une relation entre cette élévation du taux de GH plasmatique et la cachexie observée dans les syndromes de Russel ?

Deux faits concernant l'action métabolique de l'hormone de croissance sont certains :

1) elle est anabolisante et favorise la synthèse protéique en synergie avec l'insuline.

2) elle mobilise les acides gras libres et par ce biais est catabolique et conduit à une insulino-résistance. Mais en fait on peut émettre l'hypothèse selon laquelle l'hormone de croissance, en mobilisant les acides gras libres, conduit au foie des matériaux énergétiques, utilisables dans les synthèses anaboliques et permet ainsi d'épargner les réserves protéiques.

Ces différentes hypothèses sont en accord avec les constatations faites chez notre malade.

Biologiquement :

- a) il existait une élévation de l'hormone de croissance.
- b) le taux des acides gras à jeûn était élevé.
- c) le métabolisme protéidique était normal.

Cliniquement :

La lipotrophie contrastait avec la conservation des masses musculaires.

Paradoxalement il n'existait pas d'accélération de la vitesse de croissance ni d'avance de l'âge osseux ; en effet nous savons que l'hyper-sécrétion d'hormone de croissance entraîne chez l'enfant un gigantisme, l'acromégalie ne survient qu'après la soudure des cartilages de conjugaison.

- En définitive :

a) l'hyperactivité somatotrope non freinable pourrait être mise sur le compte d'une augmentation, sous l'influence de la tumeur, de l'activité des centres hypothalamiques commandant la sécrétion hypophysaire de STH ; mais l'hypothèse d'une hypersécrétion primitive de STH à l'origine de la cachexie se heurte au fait que celle-ci n'existe pas dans l'acromégalie, et à l'inverse, au cours du syndrome de Russel, l'accélération de la vitesse de croissance staturale est rarement observée.

Dans notre observation en particulier, la vitesse de croissance était normale ; le taux de la somatomédine qui sous l'effet d'une augmentation du taux de STH aurait dû être élevé, a toujours été trouvé normal ou bas à plusieurs examens successifs.

b) à l'opposé, on peut émettre l'hypothèse d'une hypersécrétion de STH secondaire au déficit énergétique de ces sujets ; la cachexie serait alors la conséquence du défaut d'apport calorique, majoré par une dépense énergétique excessive du fait de l'hyperactivité motrice, et de l'absence de pannicule adipeux.

Plusieurs arguments peuvent être évoqués pour tenter d'interpréter l'élévation de STH comme réaction secondaire :

- dans les états de jeûne prolongé, l'élévation de la STH a été mise en évidence.

- chez des sujets atteints d'anorexie mentale, on observe également une élévation de la STH plasmatique qui revient à la normale après traitement et reprise de poids.

- dans le kwashiorkor et dans divers états de marasme, une élévation identique de la STH a été observée (81).

- à l'inverse, dans l'obésité le taux de base de STH est souvent diminué ; de même les deux malades atteints de syndrome de Russel et ayant développé une obésité secondaire ont un taux de base de STH inférieur à la normale (38-81).

Néanmoins cette hypothèse se heurte à l'inconstance de l'anorexie rencontrée chez les sujets atteints de tumeurs hypothalamiques, qui le

plus souvent ont un appétit conservé , voire augmenté . De même le défaut d'apport calorique peut être réfuté en ce qui concerne notre malade ; les différents régimes auxquels il fut soumis n'ont pu permettre d'obtenir une ascension régulière de la courbe pondérale .

b) hypothèse d'une hyperproduction de facteur de mobilisation des graisses :

Le caractère primitif ou secondaire de l'hypersécrétion de STH paraissant difficile à déterminer , on peut émettre l'hypothèse retenue par TRYGSTADT () selon laquelle il existerait des rapports étroits entre la somathormone et la substance lipomobilisatrice , celle ci paraissant être constituée par un fragment de la molécule de GH .

Sur un plan théorique , l'obésité pourrait relever :

- soit d'une insuffisance en facteur de mobilisation des graisses
- soit de l'excès d'une substance inhibant l'activité lipomobilisatrice . Dans la lipodystrophie généralisée , un schéma physiopathologique inverse apparaît probable (TRYGSTADT) ; peut-être en est-il ainsi dans le syndrome de Russel .

L'étude faite chez notre malade , grâce à l'obligeance du Dr TRYGSTADT a permis de confirmer que le sérum de notre malade se comportait de la même manière que celui de malades atteints de lipodystrophie généralisée . Ainsi si l'on accepte cette interprétation , les taux élevés de STH que l'on rencontre dans les syndromes de Russel , pourraient correspondre à un excès de substance adipokinétique ; les techniques de dosages radio-immunologiques ne permettent actuellement aucune discrimination à cet égard .

c) de l'intervention des catécholamines :

Depuis les travaux de WHITE et ENGEL (100) , en 1958 , on sait que l'adrénaline entraîne une élévation du taux des acides gras plasmatiques à partir du tissu adipeux . Le groupe des catécholamines est donc essentiel dans les phénomènes de la lipolyse .

Si l'on considère avec POLONOVSKI (70) l'équilibre de la cellule adipeuse comme la résultante de plusieurs équilibres :

- . équilibre alimentaire entre les apports et les dépenses .
- . équilibre endocrinien entre hormones adipotropes et adipokinétiques .
- . équilibre vagosympathique entre le tonus des systèmes sympathique et parasympathique .

on pourrait envisager une relation entre la tumeur hypothalamique et la lipoatrophie par l'intermédiaire de l'innervation adrénergique du tissu adipeux; aucune méthode actuelle ne permet de mettre en évidence cette hypothèse .

Dans notre observation , le taux des catécholamines urinaires était normal .

En conclusion :

Les documents expérimentaux , de même que notre observation , plaident en faveur du rôle préférentiel tenu par la substance lipomobilisatrice dans le déterminisme de la cachexie du syndrome de Russel .

Il reste à déterminer les modalités de son interférence :

s'agit-il d'un excès de sécrétion ou de l'absence du facteur antagoniste ?

Dans l'état actuel de nos connaissances , nous ne pouvons répondre à cette question .

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

A propos d'un cas de syndrome de RUSSEL exploré sur le plan métabolique , énergétique et endocrinien dans les services des Prs POLONOVSKI et GIRARD , il nous a paru intéressant d'étudier les mécanismes à l'origine du signe principal de la maladie : la cachexie .

La cachexie diencéphalique par tumeur de l'hypothalamus antérieur représente une entité , qui , bien que rare , doit être évoquée chez tout jeune enfant qui maigrit sans raison apparente .

- Sur le plan clinique : la cachexie est impressionnante et contraste avec un comportement normal , parfois insolite , fait de jovialité , voire d'hyperactivité motrice .

- Sur le plan radiologique : seule la neuroradiologie peut prétendre au diagnostic , en révélant une formation expansive située au niveau de la partie antérieure du plancher du troisième ventricule .

- Sur le plan pronostic et thérapeutique : la survie moyenne est estimée à un an environ ; le décès est généralement lié à des complications en rapport avec la néoformation intra crânienne . Des survies prolongées avec disparition de l'état cachectique et constitution d'une véritable obésité secondaire sont mentionnées .

Le traitement reste palliatif ; la localisation de la tumeur et sa nature ne permettent pas de pratiquer une exérèse complète ; la radiothérapie post-opératoire est donc effectuée , avec une préférence pour la cobaltothérapie , même si la tumeur est réputée peu sensible .

- Sur le plan biologique : parmi les perturbations récemment reconnues , il convient de mentionner l'élévation très importante des taux de la somathormone ; l'origine primitive ou secondaire de cette hyperactivité somatotrope non freinable paraît difficile à affirmer .

Paradoxalement , la somatomédine , ou facteur de sulfatation , dosée grâce à une méthode simplifiée permettant d'augmenter la précision du dosage , est retrouvée à des taux normaux ou bas . Cette constatation pourrait permettre d'expliquer l'absence d'accélération de la vitesse de croissance rencontrée dans la majorité des cas étudiés .

L'augmentation nette des acides gras libres plasmatiques semble bien en rapport avec un trouble du métabolisme lipidique d'origine centrale .

Le rôle sans doute essentiel joué par un excès d'activité lipomobilisatrice apparaît probable , mais reste à être démontré ; les taux élevés de la somathormone observés dans ce syndrome ne s'opposent pas à cette hypothèse .

Trop peu de cas ont encore bénéficié d'explorations endocriniennes complètes pour permettre de donner une conclusion définitive à propos de l'étude des mécanismes physiopathologiques de la lipoatrophie diffuse de l'enfant .

C'est dire l'intérêt de doser de façon systématique et simultanée l'hormone de croissance , les acides gras libres , l'insulinémie et la somatomédine chez tout enfant atteint d'une cachexie diencéphalique par tumeur de l'hypothalamus antérieur .

BIBLIOGRAPHIE

1. AAS K.
Diencephalic syndrome of emaciation
Acta Paediatr. , 1963 , 52 , 161 .
2. ANAND B.K. , BROBECK J.R.
Localisation of a feeding center in the hypothalamus of the rat
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951 , 77 , 323 .
3. ANSELMINO K.J. , HOFFMANN F.
Über das fettstoff Wechsel Hormon des Hypophysen vorder Lappens
und seine Bedeutung für die Fettumsetzung unter Physiologischen
und pathologischen Bedingungen .
Deut. Med. Wochenschrift 1965 , 39 , 1697 .
4. BACULARD A.
Syndrome de Russel
Vie Médicale 1970 , 4 , 2483 .
5. BAILEY , BREMER .
Arch. Inter. Méd. 1921 , 28 , 773 .
6. BAIN H.N. , DARTE J.M. , KEITH W.S.
Le syndrome diencéphalique du premier âge par tumeur céré-
brale silencieuse : référence au traitement .
Pediatrics 1966 , 38 , n°3 , 473-482
7. BAUER H.G.
Endocrine and metabolic conditions related to pathology in
the hypothalamus : a review .
Journ. Nerv. Ment. Dis. 1959 , 128 , 323

8. BECK P., PARKER M.L., DAUGHADAY W.H.
Paradoxical hypersecretion of growth hormone in response to glucose .
J. Clin. Endocr. 1966 , 26 , 463
9. BRANDBERG O.
anorexia and brain tumors
Acta Paediat. Suppl. 1963 , 34 , 146
10. BRAUN F.C. , FORNEY W.R.
Diencephalic syndrome of early infancy associated with brain tumor .
Pediatrics 1959 , 24 , 609
11. BURDEA M., RUSU I., SAVIN R., IORDACHE E.
L'émaciation diencéphalique : le syndrome de Russel
Med. et Hygiène (Genève) 1972 , 30 , 1028 , 1511-1513
12. CALDERA R., ROSSIER A.
Cachexie du jeune enfant par tumeur de l'hypothalamus .
Ann. Péd. 1962 , 9 , 613
13. CHALMERS M.T., KECWICK A., PAWAN G.L.S., SMITH I.
On the fat mobilizing activity of human urine
Lancet 1958, 1 , 866
14. CHALMERS M.T., PAWAN G.L., KECWICK A.
Fat mobilising and ketogenic activity of urine extracts relation to corticotrophin and growth hormone
Lancet 1960 , 2 , 6 - 9
15. CHALMERS M.T.
A lipolytic factor from human urine : in "l'obésité"
Expans. Ed. Paris 1963

16. CHOUX M., BAURAND C., PIERRON H., VIGOUROUX R.P.
Lipoatrophie cachectisante par tumeur de la partie antérieure
du plancher du III^e ventricule ("syndrome de Russel") . Revue
générale à propos de 2 observations .
Neuro-chir. Paris , 1969, 15 , 1 , 59-74

17. CHYNN K.Y., SHARKEY R.
Diencephalic syndrome of emaciation , a case report
Amer. Journ. Roentgen 1965, 95 , 917

18. CODACCIONI J.L. , PIERRON H., COLOMBO R.
Lipoatrophie diffuse par tumeur diencephalique.
Vie Méd. nov. 1969 , 4 , 38

19. CODACCIONI J.L., PIERRON H., COLOMBO R.
Diffuse lipoatrophy secondary to hypothalamus tumor in physio-
pathology of adipose tissue
Excerpta Med. Monog. 1969 , 415-429

20. COLOMBO R.
La lipoatrophie par tumeur diencephalique (syndrome de
Russel)
Thèse Méd. Marseille 1968

21. COMBRET Y. , LAUDAT Ph.
Données récentes sur les phénomènes de la lipolyse au niveau
du tissu adipeux
Rev. Franc. Etud. Clin. et Biol. 1968 , XIII , 329-340

22. CUSSEN L.J.
Diencephalic syndrome of early infancy case report
Med. Journ. Austr. 1964 , 1 , 881

23. DEYKIN R.R., VAUGHAN M.
Release of FFA by adipose tissue from rat treated by triiodo-
thyronine or propylthiouracil
Journ. Lipid. Res. 1963 , 4 , 200

24. DODS L.
A diencephalic syndrome of early infancy
Med. Journ. Austr. 1957 , 44 , 689

25. DODS L.
In " year book of pediatrics serie "
1960 , 1961 , p. 390

26. DOLE V.P.
A relation between NEFA in plasma and the metabolism of glucose
Journ. Clin. Investigat. 1956 , 35 , 150

27. ELSAIR J., LESTRADET H.
Données récentes sur une hormone de mobilisation des graisses
Presse Méd. 1961 , 49 , 69 , 2202-2204

28. FAURE C., DEBRUN G., LEGAL J.
Etude neuroradiologique des tumeurs du plancher du III^e ventricule de l'enfant .
Ann. Radiol. 1963 , 6 , 111 - 118

29. FELBER J.P., VANNOTI A.
Considérations sur la pathologie du diabète sucré
Actual. Endocr. Expans. Edit. 1964 , p.189

30. FEURLE G., REISERT P.M., EMRICH D. , KONIG A., BUSHE K.A.
Untersuchungen zur klinischen und endokrinologischen Diagnostik von Hypophysären und suprasellären Tumoren .
Deutsche Medizinisch Wochenschrift 1970, 19, 1051-1058

31. FRIESEN H.
Pituitary peptides and fat mobilisation
Metabol. 1964 , 13 , 1214

32. GAMSTORP I., KJELLMAN B. , PALMGREN B.
Diencephalic syndrom of infancy . Report of 3 children with emaciation syndrom and disproportionnately large hands and feet .
Journ. Ped. 1967 , 70 , 383

33. GAREIS F.J., JOHNSON J.A.
Inanition in infants associated with diencephalic neoplasm
Amer. Journ. Dis. Child. 1965 , 109 , 349

4. De GENNES L. , BRICAIRE H. , De GENNES J.L. , LAUDAT P. , WOLF L.
Les acides gras libres au cours des affections endocriniennes
Presse Méd. 1963 , 71 , 1641-1642
5. GILBERT Y. , JAILLARD M. , BUTIN L.P. , BEAUDOING A.
Cachexie du nourrisson par tumeur du tronc cérébral
Arch. Franç. Péd. 1965, 22 , 734
6. GOEBEL F.
Z. Kinderkn 1932 , 53 , 575
7. HALL K. , UTHNEK K.
Some biological properties of purified sulfatation factor from
human plasma
Acta Medica. Scand. 1971 , 190 , 137-143
8. HAMBOURG M.
Tumeur hypothalamique à forme cachectisante chez le nourrisson
et le jeune enfant .
Thèse Med. Paris 1968
9. HANOUNE J. , SALTIEL H. , De GENNES J.L.
Métabolisme des acides gras libres .
Rev. Prat. 1965 , XV , 31 , 4133-4144
10. HAWES C.R. , JOHNSON F.C. , PALMER H.D.
Progressive hypothalamic dysfunction
Journ. Ped. 1954 , 45 , 393
11. HERMIER M. , BRUNAT M. , LAMIT J. , HARTEMANNE , COTTON J.B. ,
JEUNE M.
Les tumeurs cérébrales cachectisantes du nourrisson et du
jeune enfant : à propos de deux cas .
Pédiatrie 1966 , 21 , 473-480
12. JACQUET Ph. , PIERRON H. , CODACCIONI J.L.
A propos de l'hormone de croissance plasmique dans les tumeurs
hypothalamiques à forme cachectisante (S. de Russel) et les
maigreurs .
Ann. Pédiat. 1971, 18 , 1 , 73

43. JACQUET Ph., SCORNAVACHI J.C., VAGUE PH. , VAGUE J.
Variations du taux plasmatique de l'hormone de croissance humaine au cours du test à l'arginine dans les obésités et les maigres .
Ann. Endocrin. 1970 , 31 , 80
44. JEAN R., BONNET H., RIEU D.
Le syndrome de Russel (cachexie diencéphalique).
Méd. Infantile 1971 , 3 , 191-203
45. JEAN R., BONNET H., RIEU D., REY J.M.
Le syndrome de Russel.
J. Méd. Montpellier 1971 , 6 , 363-373
46. JOB J.C., SIZONENKO P., BALAGE M.
Interprétation statistique des épreuves de stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance par l'insuline et l'arginine.
Arch. Franç. Ped. 1971 , 28 , 505-520
47. KAGAN H.
Anorexia and severe inanition associated with a tumor involving the hypothalamus
Arch. Dis. Child. 1958 , 33 , 257
48. KEKWICK A., PAWAN G.L.S.
Fat mobilising substance (FMS)
Metabolism 1967 , 16 , 787
49. KEKWICK A., PAWAN G.L.S.
Effect of fat mobilising substance in man
Lancet 1968 , 2 , 198
50. LAGONTRIE
Cachexie progressive du nourrisson par tumeur de la région diencéphalique ,
Thèse Méd. Paris 1961 , n° 153
51. LARON Z. , KARP M., DUDEK M., KOWADLO A., HAREL D.
A contribution of the fat mobilising activity of human growth hormone
Helv. Paediatr. Acta 1968, 23-37

52. LAUNAY Cl., RIBADEAU-DUMAS Ch, MAILLARD L., CHADOUTAUD
Les formes cachectisantes du crâniopharyngiome
Arch. Franç. Péd. 1946, 3 , 581

53. LHERMITTE J., De MARTEL T., GUILLAUME J.
Syndrome de cachexie progressive par spongioblastome infiltrant du III^e ventricule . Le problème de la maladie de Simmonds.
Rev. Neurol. 1939, 71, 166

54. MANCIAUX M., MONTANT J., THIRIET M., CHARLES J.M.
A propos d'un cas de cachexie diencéphalique chez un nour-
risson .
Med. Infant. 1964 , 71 , 671

55. MARIE J., LEPINTRE J., FAURE Cl., LEVEQUE B., PERELMAN R.,
JEAN R.
La cachexie progressive du nourrisson liée à une tumeur dien-
céphalique .
Arch. Franç. Ped. 1961 , 18 , 319

56. MATSUZAKI F., RABEN M.S.
Growth hormon
Ann. Rev. Pharmac. 1965 , 5 , 137

57. MERIMEE T.J., RABIN D.,
A survey of growth hormon secretion and action
Metabolism. 1973 , 22 , 9 , 1235-1251

58. MURRAY G.
Fat metabolism and fat center
Amer. Journ. Surg. 1960 , 100 , 676

59. NATHAN C., LAROCHE Cl.
Le facteur lipomobilisateur d'origine hypophysaire
Path. Biol. 1970 , 18 , 765

60. NATHAN C.
Le facteur lipomobilisateur d'origine hypophysaire
Thèse Méd. Paris 1970 , n° 1017

61. NAJJAR S.M., KHACHADURIAN A.K., MICHEL N., ILBAWI N.,
BLIZZARD R.
Dwarfism with elevated levels of plasma growth hormon
New Engl. J. Med. 1971, 284, 809

62. OLBING H.
Diencephales Abmagerungs Syndrom im Sauglings und Kleinkindes
alter .
Arch. Kinderheilk . 1964 , 170-268

63. ORSINI A., CODACCIONI J.L., PIERRON H., PERRIMOND H.,
VAGUE Ph.
Cachexie par tumeur diencephalique chez un enfant de 3 ans .
Etude physiologique et discussion nosologique.
Le Diabète (Le Raincy) 1967 , 15 , 57

64. OZIEL M.
Tumeur diencephalique du nourrisson et du jeune enfant à forme
cachectisante pure .
Thèse Méd. Lyon 1965

65. PERELMAN R., HAMBURG M., BORALEVI CI. , DESBOIS J.CI. ,
WATCHI J.M. , MARIE J.
Cachexie diencephalique ; bilan hormonal- étude anatomique de
l'hypophyse .
Ann. Pédiat. 1969 , 16 , 444-449

66. PIERRON H., PERRIMOND H., ORSINI A.,
Lipoatrophie généralisée chez un enfant de 3 ans par tumeur
diencephalique .
Arch. Franç. Pédiat. 1967 , 24 , 827

67. PIMSTONE B.L., SOBEL J., MEYER E., EALE D.
Secretion of growth hormon in the diencephalic syndrom of
childhood.
Journ. of Pediat. 1970 , 6 , 76 , 886

68. PINSARD N., MARIANI R., SPRIET A., ROUX J., CHOUX M.,
BERNARD R.
Tumeur cachectisante du diencephale chez un nourrisson .
Marseille Med. 1968 , 1 , 35-42

69. PITLYK P.J. , MILLER R.H.
Diencephalic syndrom in infancy presenting with anorexia and emaciation : report of a case.
Proc. Mayo Clin. 1965 , 40 , 327

70. POLONOVSKI J.
Le tissu adipeux . Sa composition , son métabolisme normal et pathologique .
Rev. Prat. 1961 , 11 , 2641-2652

71. POTHIER L. , VON HALLIE T.B.
The role of the thyroid in lipid mobilisation
Clin. Res. 1960, 8 , 377

72. POZNANSKI A.K. , MANSON G.
Radiographic appearance of the soft tissues in the diencephalic syndrom of infancy.
Radiology 1963 , 81 , 101-106

73. RABEN M.S. , HOLLEMBERG O.H.
Effects of growth hormon on plasma FFA
Journ. Clin. Invest. 1959, 38 , 484

74. RANDLE P. , GARLAND P.B. , HALES C.N. , NEXSHOLME E.A.
The glucose fatty acid cycle .
Lancet 1963 , 1 , 785

75. ROGER P. , PAWAN G.L.S. , RIVIERE J.
Les facteurs de mobilisation des graisses .
Bordeaux Médical 1972 , 15 , 1851-1858

76. RUSSEL A.
A diencephalic syndrom of emaciation in infancy and children
Arch. Dis. Child. 1951, 26 , 274

77. RUSSEL A.
A diencephalic syndrom of hyperkinetic emaciation typically linked to prédominant elation in infancy and early childhood.
6° congrès Intern Neurol. 1957 Bruxelles

78. RUSSEL A.
 Syndrom of diencephalic emaciation
 Summaries of communications : 11^o Congrès Int. Ped. Tokio
 1965 , p. 483 . Printed university Tokio press.

79. RYAN C.A.
 Diencephalic syndrom of infancy : report of two cases.
 Clin. Rep. Adelaide children's hosp. 1960 , 3 , 159

80. SALTIEL H.
 Le diabète lipoatrophique ou lipoatrophie diffuse diabétogène .
 Thèse Med. Paris , 1964

81. SCHIMPF R.M., COMBOURIEU M., DONNADIEU M., GORIN R
 Etude de l'hormone de croissance plasmatique au cours des
 tumeurs hypophysaires à forme cachectisante : syndrome de
 Russel .
 Ann. Péd. 1970 , 35-36, 8-9 , 2298-2305

82. SCHIMPF R.M., DONNADIEU M.
 Quantitative determination of somatomedin in human serum
 Biomedicine 1973 , 19 , 142-147

83. SEIP M., TRYGSTAD O.
 Generalized lipodystrophy
 Arch. Dis. Child. 1963, 38 , 447

84. SERINGE Ph., PLAINFOSSE B., HALLEZ J., BIRMAN M.
 Un second cas de cachexie de l'enfant par tumeur de l'hypotha-
 lamus antérieur .
 Arch. Franç. Pédiat. 1964 , 21 , 1221

85. SERINGE Ph., LEPINTRE J., PLAINFOSSE B., INIGUEZ B.
 Cachexie du nourrisson par tumeur de l'hypothalamus antérieur :
 un nouveau cas .
 Ann. Pédiat. 1964 , 40 , 98

86. SERINGE Ph.
 Maigreur hypothalamique lésionnelle chez l'enfant . Problèmes
 actuels d'endocrinologie et de nutrition .
 Exp. Scient. Edit. Paris 1965 , 189-199 , série 9.

87. SERINGE Ph.
Cachexie du nourrisson par tumeur de l'hypothalamus antérieur.
Gaz. Med. France 1966 , 73 , 221-234
88. SHOTZ M.C., PAGE I.H.
Effects of norepinephrine and epinephrine on FFA in plasma.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1959, 101, 624
89. SIZONENKO P.C., JOB J.C., MICHEL R.
Dosage de l'hormone somatotrope humaine plasmatique (STH) par
la méthode radioimmunologique à l'iode ¹²⁵ marqué .
Rev. Franç. Et. Clin. et Biol. 1968, XIII , 406-413
90. SMITH K.R., WEINBURG W.A., Mc ALISTER W.H.,
Failure to drive : the diencephalic syndrom of infancy and
childhood.
Journ. Neurosurg. 1965 , 23 , 348
91. TORREY E.F., UYEDA C.I.
The diencephalic syndrom of infancy : report of two cases
Amer. Journ. dis. Child. 1965 , 110 , 689
92. TRYGSTAD O.
The effect of some pituitary gland preparation-II Evidence for
a lipotrophic contamination with rabbit serum calcium lowering
effect in a renocort .
Acta endocrin. 1967 , 4 , 56 , 626-648
93. TRYGSTAD O.
Preparation of a human pituitary LMF with hypocalcemic and
hyperglycemic effects in rabbits ,
Acta Endocrin. 1968 , 1 , 57 , 81-108
94. TRYGSTAD O.
The lipid mobilising effect of some pituitary gland préparations
n° III.
Acta Endocrin. 1968 , 58 , 277-294

95. TRYGSTAD O.

The lipid mobilising effect of some pituitary gland preparations
n° IV

Acta Endocrin. 1968 , 58 , 295-317

96 TRYGSTAD O., FOSS I

Inhibition par le sérum humain de l'action adipocinétique d'un
facteur humain mobilisant les lipides II Caractérisation d'une
protéine inhibitrice .

Acta Endocrin. 1972 , 3 : 72 , 443-453

97. TRYGSTAD O., FOSS I., VOLD F., STANDAL

Suppressed lipolysis in genetically fat pigs

Febs letters 1972 , 26 , 1

98 VAGUE P., PIERRON H., ROUVIER , LEROY C. , JACQUET Ph ,
VAGUE J

L'insulinémie au cours d'une charge orale en glucose chez
43 enfants obèses .

Ann Endocrin Paris 1969 , 30 , 556

99. WHITE P T., ROSS A T.

Inanition syndrom in infancy with anterior hypothalamic neo-
plasms.

Neurology 1963 , 13 , 974 ,

100. WHITE J.E , ENGEL F.L.

A lipolytic action of epinephrine and norepinephrine on rat
adipose tissue incubated in vitro

Proc. Soc. Exp Biol. Med. 1958 , 99 , 375
